FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1924 — THÈSE N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Robert GORY

Né le 20 janvier 1896, Brive (Corrèze)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE

DE LA

LEUCÉMIE AIGUË

Président : M. ACHARD, *professeur*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & Cie, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1924

LE DOYEN... M. ROGER

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	BEZANÇON.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE.
Histologie	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale	RICHAUD.
Thérapeutique	CARNOT.
Hygiène	Léon BERNARD.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	GILBERT. CHAUFFARD ACHARD. WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	De LAPERSONNE.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	BROCA Auguste
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ABRAMI.....	Pathologie médicale
ALGLAVE.....	Pathologie chirurgicale.
AUBERTIN....	Pathologie médicale.
BASSET.....	Pathologie chirurgicale.
BAUDOUIN....	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA.....	Histologie.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.
BUSQUET.....	Pharmacologie et matière médicale.
CADENAT.....	Pathologie chirurgicale.
CHAMPY.....	Histologie.
CHIRAY.....	Pathologie médicale.
CLERC.....	Pathologie médicale.
DERRÉ.....	Hygiène.
I. de JONG....	Anatomie pathologique.
DUVOIR.....	Médecine légale.
ÉCALLE.....	Obstétrique.
FIESSINGER...	Pathologie médicale.
FOIX.....	Pathologie médicale.
GARNIER.....	Pathologie expérimentle.
HARVIER.....	Pathologie médicale.
HEITZ-BOYER..	Urologie.
HOVELACQUE..	Anatomie.
JOYEUX.....	Parasitologie.

MM.	
LABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
LARDENNOIS..	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER....	Obstétrique.
LEMAITRE.....	Oto-rhino-laryngologie.
LEMIERRE....	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL...	Obstétrique.
LHERMITTE...	Pathologie mentale.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MATHIEU.....	Pathologie chirurgicale.
METZGER.....	Obstétrique.
MOCQUOT.....	Pathologie chirurgicale.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
MULON.....	Histologie.
PHILIBERT....	Bactériologie.
RIBIERRE.....	Pathologie médicale.
RICHET Fils...	Physiologie.
ROUVIÈRE....	Anatomie.
STROHL.....	Physique médicale.
TANON.....	Pathologie médicale.
TIFFENEAU...	Pharmacologie et matière médicale.
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VERNE.....	Histologie.
VILLARET.....	Pathologie médicale
WELTER.....	Ophtalmologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
CAMUS.....	Physiologie.
GOUGEROT.....	Pathologie médicale.
GUÉNIOT.....	Obstétrique.

MM.	
RETTERER.....	Histologie.
ROUSSY.....	Anatomie patholog

IV. — AGREGES CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.	
AUVRAY	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique médicale.
LEREBOULLET	Clinique médicale infantile.
LÉRI	Clinique médicale.
LŒPER	Clinique médicale.
OMBRÉDANNE	Clinique chirurgicale infantile.
PROUST	Clinique chirurgicale.
RATHERY	Clinique médicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
TERRIEN	Cliniq. ophtalmologique.

V. — CHARGÉS DE COURS

MAUCLAIRE, agrégé	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
N.	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS ET MES AMIS

A MES MAITRES

de l'École de Médecine
et de l'Hôtel-Dieu d'Angers

A MON MAITRE

Monsieur le Professeur D. DENÉCHAU

Professeur de Clinique Médicale à l'Hôtel-Dieu d'Angers

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur ACHARD
Membre de l'Académie de Médecine
Professeur de Clinique médicale
Officier de la Légion d'honneur

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CLINIQUE

DE LA

LEUCÉMIE AIGUË

INTRODUCTION

La leucémie aiguë, étudiée de date récente en France, puisque les premiers travaux la concernant ne remontent pas à plus de vingt ans environ, occupe aujourd'hui une place importante dans la littérature médicale et le nombre d'observations publiées, qui lui ont été consacrées, s'accroît rapidement chaque année. Cette progression n'est sans doute que le résultat d'une connaissance plus précise et surtout plus répandue de ses symptômes. Il est pourtant permis de penser que nombreux sont les cas qui restent méconnus et l'on aurait tort de la considérer comme une affection exceptionnelle.

Ayant eu l'occasion, pendant notre internat, dans le service de clinique médicale de notre maître M. le Professeur Denéchau d'en observer et d'en suivre un cas typique, nous croyons intéressant de faire un exposé surtout clinique, mais aussi complet cependant qu'il nous sera possible, de cette affection. Deux autres faits inédits, dus à l'obligeance de notre maître nous permettent d'étayer sur une base plus solide ce travail auquel nous avons déjà consacré, en collaboration avec lui, une revue générale. Nous y avons joint, en les résumant, un petit nombre d'observations antérieurement publiées par divers auteurs. Nous tenons à remercier ici M. le Professeur Denéchau de ses conseils précieux ; nous le prions de bien vouloir accepter l'hommage de notre respectueuse gratitude pour la bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

HISTORIQUE ET DÉFINITION

Nous trouvons dans la thèse de Boudet, parue en 1910, un exposé détaillé de l'étude historique des leucémies et en particulier de la leucémie aiguë. Nous serons donc très brefs sur tous les faits antérieurs à cet ouvrage.

C'est vers 1850 que Virchow donna la première définition de la leucémie en séparant cette affection de la pyohémie, avec laquelle on la confondait alors. Quelques années plus tard, le même auteur en précisait la notion et distinguait deux formes cliniques caractérisées, l'une (leucémie liénale) par la splénomégalie, l'autre (leucémie lymphatique) par l'hypertrophie ganglionnaire. On voit qu'il s'agissait déjà des deux formes chroniques des leucémies. Mais c'est Ebstein qui, le premier, en 1889, réunit un certain nombre de cas qu'il sépara nettement des formes précédentes en raison de la rapidité de leur évolution, et présenta sous le nom de leucémie aiguë. Les nouvelles méthodes de coloration dues à Ehrlich en 1891 vinrent permettre une classification plus exacte et plus précise des leucocytes et, dès 1895, Fraenkel décrivait comme signe caractéristique de la leucémie aiguë la présence dans le sang d'une cellule à protoplasme non granuleux. Sur cette absence de granulations, il établissait l'origine lymphoïde de la leucémie aiguë, cette dernière n'étant ainsi qu'une forme de la leucémie lymphatique.

En 1899, l'attention sur cette affection était attirée en France par un premier mémoire de Gilbert et Weil, qui donnait la description clinique de la maladie et ses caractères anatomiques. Les observations, jusqu'alors rares, se multiplièrent. En 1904, les mêmes auteurs consacraient un deuxième mémoire à l'étude de cette affection et insistaient sur sa fréquence relative. Les recherches poursuivies vers

la même époque par Aubertin sur la leucémie aiguë, l'amenaient, en 1905, à lui assigner, en opposition avec Ehrlich et Fraenkel, une origine myélogène et non plus lymphatique. Dans sa remarquable thèse, Boudet en 1910, reprenait la question et concluait en montrant que les caractères hématologiques et anatomiques de la forme aiguë lui appartenaient en propre et étaient dus à une réaction embryonnaire, nettement différente des réactions lymphoïdes ou myéloïdes des formes chroniques.

Depuis 1910, d'assez nombreuses observations et publications ont été consacrées à cette affection dont Aubertin, en particulier, poursuit toujours l'étude. D'une façon générale, la description clinique ne se modifie guère, elle reste très voisine de ce qu'elle était dans les mémoires de Gilbert et Weil. Les questions qui retiennent surtout l'attention des auteurs modernes sont celles qui ont trait à l'interprétation des caractères hématologiques et anatomiques de cette maladie, ainsi que toutes les recherches dont le but est de découvrir la véritable nature de l'affection. L'intérêt de ces questions n'est pas seulement théorique, car, de leur solution découlera peut-être une thérapeutique active.

Nanta, en 1913, pose le problème des rapports de la tuberculose et de la leucémie myéloïde. Rietti, en 1917, le reprend en généralisant à toutes les leucémies, réservant une place importante à la forme aiguë. De nombreux auteurs sont amenés, par l'étude même de l'hématologie, à consacrer des travaux à cette même maladie : P. E. Weil, Sabrazès, Jolly, en France, Pappenheim surtout à l'étranger. Les essais de caractérisation biologique des globules sanguins, dus à Achard et à ses élèves Ramond et Foix ont permis à Fiessinger et à Broussolle (thèse 1921) d'étudier au point de vue biologique les leucocytes dont la présence caractérise l'affection qui nous occupe. Nous devons signaler en outre les communications et présentations intéressantes de P. E. Weil et Coste (juillet 1921), de Paisseau et Alchelck (novembre 1921) de Noël Fiessinger et Broussolle, de Coyon et Lavedan, ainsi que la thèse de ce dernier (1922), et un nouvel article d'Aubertin paru dans le *Journal Médical français* (octobre 1922) qui constitue une véritable revue complète de toutes

les affections pouvant présenter quelque analogie clinique avec la leucémie aiguë.

Toutes ces études nous montrent l'importance de cette maladie, insistent sur son individualité propre et permettent ainsi de nous faire une idée précise de la leucémie aiguë indépendamment des formes chroniques dont elle se montre si différente.

La leucémie aiguë, en l'absence de données étiologiques et pathogéniques précises, ne peut se définir que par ses symptômes cliniques et par ses lésions anatomo-pathologiques. Aussi, sous ce nom, devons-nous entendre un syndrome caractérisé, cliniquement, par une anémie intense à évolution aiguë, fébrile et toujours fatale semble-t-il, à symptômes variés dont les hémorragies et les lésions bucco-pharyngées sont les plus fréquents ; et anatomiquement, par la présence anormale dans le sang circulant d'un leucocyte formé d'un gros noyau clair, entouré d'une mince couronne protoplasmique très basophile et non granuleuse ; sa caractéristique essentielle étant une hyperplasie importante des divers tissus de l'appareil hématopoïétique.

Cette définition nous oblige, on le voit, à aborder sans retard la symptomatologie qui nous permettra d'entrer dans le vif de notre sujet.

SYMPTOMATOLOGIE

Début. — La grande fréquence des débuts insidieux était déjà signalée par Boudet en 1910. Le début brusque de la leucémie aiguë est en effet un mode plus rare ; on pourrait presque dire malgré les apparences. Sans doute, le malade vient-il souvent consulter la première fois pour une hémorragie, une angine, ou tout autre symptôme dont l'apparition brutale semble plaider en faveur du début brusque. Mais un interrogatoire précis révèlera chez ce sujet une série de symptômes antérieurs auxquels il n'attachait que peu ou pas d'importance et qui n'en constituaient pas moins la période prémonitoire de la maladie. Ainsi seront mis en évidence, dans toute observation détaillée, ces signes de début, souvent si légers qu'ils auront été compatibles avec une existence en apparence normale : sensation d'asthénie, de fatigue physique survenant après des efforts minimes, inaptitude au travail, dégoût pour toute occupation. Il s'y joindra souvent une céphalée légère, une pâleur qui va s'accentuer progressivement et quelques troubles digestifs, encore peu accusés, parmi lesquels l'inappétence est le signe le plus souvent rencontré. Un amaigrissement léger accompagne parfois ces symptômes.

Chez nos trois premiers malades, nous avons constaté nettement une longue période de début, surtout marquée par une asthénie dont l'intensité a progressivement augmenté jusqu'à l'apparition de nouveaux signes plus caractérisés. Cette période prémonitoire, que Boudet évalue à deux ou trois semaines est souvent beaucoup plus longue. Chez l'un de nos malades (Obs. n° 2) elle a duré plus de huit mois ; il est vrai qu'il s'agissait d'un médecin s'observant d'une façon particulièrement attentive. Mais elle n'a pas duré moins

de quatre mois chez nos deux autres malades (Obs. 1 et 3). D'ailleurs les observations publiées au cours de ces dernières années confirment qu'il n'est pas rare de voir cette période atteindre un ou plusieurs mois dans bien des cas.

Le début brusque est beaucoup plus rare. L'affection entre alors d'emblée dans sa période d'état et la première manifestation en est singulièrement variable : elle peut être marquée par l'un quelconque des symptômes habituellement rencontrés au cours de la maladie confirmée. L'attention sera ainsi attirée, tantôt par une hémorragie, — épistaxis abondante et répétée par exemple — survenant, sans cause apparente, chez une personne jusqu'alors en bonne santé ; tantôt par des lésions pharyngées ou buccales telles qu'angine, ou stomatite (Obs. n° 9). Ce sont là les modalités les plus souvent rencontrées. Mais parfois ce sont des troubles digestifs, vomissements, ou diarrhée, qui ouvriront la scène, ou des arthrites à forme rhumatismale. Un point de côté thoracique, une dyspnée, des palpitations, une néphrite, de l'œdème malléolaire, sont encore des symptômes signalés comme première manifestation d'une leucémie aiguë débutant. On devine aisément la difficulté d'un diagnostic précoce devant une telle diversité de signes dont aucun n'est pathognomonique.

Période d'état. — Après un début variable, mais le plus souvent nettement constaté, nous l'avons vu, la leucémie aiguë entre dans une période d'état vraiment caractéristique, mais dont la symptomatologie très variable donne à cette affection un caractère polymorphe sur lequel tous les auteurs ont insisté. L'intensité des symptômes constatés, leur nombre, leurs divers modes de groupement, l'importance plus ou moins grande prise par l'un d'eux aux dépens des autres, sont autant de facteurs susceptibles de donner à une même maladie des physionomies très différentes. Il est cependant assez facile de distinguer un ensemble de signes cliniques généraux dont la constance témoigne de l'unité de l'affection dans ses diverses formes. Ce sont ces symptômes généraux : fièvre, asthénie, anémie, que nous étudierons tout d'abord. Nous passerons ensuite en revue les autres signes cliniques tels que les hémorragies, les lésions de la bouche et du pharynx, les lésions des divers organes, qui viennent

se surajouter aux premiers et qui, moins constants, n'en ont pas moins une importance considérable. C'est leur présence, souvent révélatrice, qui donne à la maladie un caractère tout particulier.

Symptomes Généraux. — L'état général est toujours très profondément atteint au cours de la leucémie aiguë et c'est souvent son déclin progressif qui attire l'attention du malade et permet de fixer approximativement le début de l'affection.

L'asthénie en est le symptôme le plus expressif et le plus constant. C'est d'abord une sensation de fatigue survenant après un effort et accompagné d'essoufflement, parfois même de palpitations. Cet affaiblissement s'accentue avec les progrès de la maladie et arrive presque toujours à un degré intense. Le malade est vite obligé d'abandonner ses occupations habituelles (Obs. n° 2), souvent il essaie de se livrer à un travail moins fatiguant, moins continu et ne tarde pas à cesser, en raison de cette sensation de fatigue bientôt si intense que les efforts les plus minimes, le moindre mouvement, une courte conversation même, sont devenus pénibles (Obs. n° 14). A cet affaiblissement extrême succèderont, si l'évolution de la maladie le permet, l'adynamie et la prostration terminales.

L'anémie, toujours très marquée, marche de pair avec les symptômes d'asthénie. Les téguments sont d'une blancheur mate, blafarde, avec un léger reflet jaunâtre ou même jaune verdâtre. Le visage prend un teint cireux, les yeux sont cernés, les lèvres, les conjonctives, les gencives, toutes les muqueuses se décolorent progressivement. Même en l'absence de toute hémorragie, cette anémie peut arriver rapidement à un degré extrême. Elle s'accompagne souvent de céphalalgie, de vertiges, et de bourdonnements d'oreilles.

L'anorexie est encore un symptôme constant et précoce. Elle n'est pas élective ; c'est un dégoût général pour tous les aliments. Leur absorption, en outre, s'accompagne assez souvent de vomissements. En dépit de l'asthénie, de l'anémie marquée et de ces troubles digestifs, on ne note, le plus souvent, qu'un amaigrissement très léger. La rapidité de l'évolution de la leucémie aiguë l'explique aisément dans de nombreux cas. Mais l'autopsie de l'un de nos malades (Obs. n° 1)

montra, malgré une maladie dont la durée dépassa quatre mois, une surcharge adipeuse importante ainsi qu'une musculature encore puissante.

La *fièvre* accompagne toujours la maladie à sa période d'état, souvent même elle est plus précoce. Elle atteint déjà 38° ou 38°5 pendant cette période de fatigue qui précède l'apparition des symptômes plus graves. Lorsque ces derniers sont survenus, les températures de 39° et de 40° ne sont pas rares. C'est une fièvre dont le caractère principal est une extrême irrégularité. Les rémissions matinales sont en général assez nettes, mais les oscillations sont considérables, capricieuses, et troublées souvent par l'apparition d'angine ou d'infections secondaires. Le *pouls* est en corrélation avec la température ; c'est dire qu'il est rapide, et qu'il bat souvent à plus de 100 pulsations à la minute. Il ne présente en lui-même aucun caractère particulier. Les *sueurs* ne se produisent guère qu'à la période ultime de l'affection.

Parmi tous ces symptômes d'ordre général, nous devons enfin signaler l'absence habituelle de phénomènes nerveux et la parfaite conservation de l'intelligence du malade jusqu'au dernier moment. Ce seul signe empêchera de qualifier du nom de véritable état typhique la prostration toujours si marquée, du malade.

Tels sont les signes cliniques que l'on trouve, plus ou moins accusés suivant les cas, dans toute observation détaillée de leucémie aiguë. On voit tout de suite qu'ils ne sont nullement caractéristiques. Il nous reste à étudier maintenant les symptômes inconstants, mais beaucoup plus bruyants et plus dramatiques. Ce sont eux qui donnent presque toujours à la maladie sa véritable physionomie ; nous voulons parler des hémorragies et des lésions buccales ou pharyngées.

Hémorragies. — La tendance hémorragipare est extrêmement fréquente au cours des leucémies aiguës. Elle peut revêtir toutes les formes possibles. L'épistaxis en est la modalité la plus souvent rencontrée (Obs. n° 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10, 13, 15, 16). Les hémorragies buccales véritables sont plus rares que l'épistaxis, mais le suintement sanguin au niveau des gencives, dû à la gingivite et à la stomatite est fréquent. C'est parfois l'avulsion d'une dent ou une amygdalectomie intempestive (Obs. n° 12) qui est la cause d'une hémorragie dont

l'abondance et la répétition montreront plus tard l'origine leucémique. L'hématémèse est également signalée dans plusieurs observations ainsi que l'hémoptysie. Les hémorragies intestinales et anales, se produisent fréquemment (Obs. nº 2, 10). Les métrorragies, paraissent plus rares : l'une de nos malades (Obs. nº 3) a présenté une hémorragie utérine assez importante. Enfin l'hématurie est relevée dans plusieurs observations, elle présente alors les caractères des hématuries rénales. Des pleurésies hémorragiques dues au processus leucémique ont été constatées (Obs. nº 15) ainsi que des épanchements sanguins dans la cavité péricardique. Les hémorragies cutanées ont également une grande importance, elles sont notées dans les deux tiers des cas environ (Obs. nº 3, 5, 8, 9, 10, 15). Elles se présentent sous la forme de purpura ou d'hématose. Le purpura peut être extrêmement discret et réduit seulement à la présence de quelques taches pétéchiales sur les membres inférieurs. Plus rarement il envahit toutes les parties du corps, les recouvrant de larges placards hémorragiques. Quant aux hématomes, on les rencontre moins fréquemment : ils sont dus à des traumatismes légers ou se font à l'occasion d'injections de sérum, comme chez l'un de nos malades (Obs. nº 2). Les ecchymoses se produisent soit spontanément, soit à l'occasion de pressions même insignifiantes.

Le syndrome hémorragipare enfin, atteint l'œil où il se manifeste par des hémorragies sous-conjonctivales et surtout par des hémorragies rétiniennes (Obs. nº 2). L'oreille peut être également lésée, quoique plus rarement, et l'otorragie a été signalée. Le cerveau lui-même révèle son atteinte dans certains cas : des paralysies ou des crises épileptiques causées par des hémorragies cérébrales ont été plusieurs fois constatées.

Les hémorragies, quelles qu'elles soient, peuvent survenir à toutes les périodes de la maladie. Elles en sont quelquefois le premier symptôme apparent, augmentent d'intensité à la période d'état, et hâtent la terminaison fatale par leur intensité. Leur répétition, leur abondance, leur résistance aux moyens thérapeutiques habituels sont en effet leurs principales caractéristiques. On voit les épistaxis se reproduire indéfiniment, se montrer rebelles aux tamponnements ;

un hématome ouvert continuer à laisser échapper un sang rose qui se coagule mal. D'autres formes hémorragiques surviennent chez le même malade et finissent par entraîner la mort. Telle est l'histoire d'un de nos malades (Obs. nº 2) dont la terminaison fatale fut hâtée par des hémorragies multiples et répétées.

Lésions bucco-pharyngées. — On a dit de ces lésions qu'elles étaient constantes. En réalité elles sont seulement très fréquentes, car la simple sécheresse de la bouche, et de la langue, la fétidité de l'haleine, ne peuvent être considérées comme des lésions spécifiques. Nous réservons ce nom à la gingivite, à la stomatite et à l'angine. Leur présence est constatée dans plus de 60 % des cas.

La stomatite ou gingivo-stomatite, car l'altération des gencives est souvent dominante, paraît se rencontrer plus fréquemment encore que l'angine. L'intensité de cette lésion est très variable : d'abord rouges, œdématiées, les gencives ne tardent pas à pâlir ; un liseré dentaire grisâtre apparaît au niveau de la sertissure dentaire, devient sphacélique en même temps qu'il est le siège d'un suintement sanguin entre le collet de la dent et la gencive. Cette stomatite peut gagner toute la mâchoire, entourant chaque dent d'une collerette de sphacèle. Elle peut même s'étendre aux muqueuses avoisinantes, joues et voile du palais, les recouvrant d'exulcérations dont l'aspect gangréneux est celui du noma (Obs. nº 2). Dans quelques cas enfin, on a vu se produire une véritable ostéomyélite du maxillaire avec élimination de séquestres.

L'angine débute généralement par une angine rouge : les amygdales sont hypertrophiées, arrivant parfois au contact l'une de l'autre. C'est devant cette hypertrophie amygdalienne considérable, et en l'absence d'autres symptômes apparents, que l'on a plusieurs fois décidé une amygdalectomie, intervention après laquelle l'évolution s'est toujours montrée très rapide (Obs. nº 12). Dans les cas habituels, sur ces amygdales tuméfiées apparaît bientôt un léger exsudat grisâtre et quelques ulcérations qui ne tardent pas à se recouvrir de lambeaux sphacéliques, véritables fausses membranes dont l'aspect diphtéroïde a causé bien des erreurs de diagnostic et de traitement. Il en fut ainsi chez un de nos malades (Obs. nº 1) qui présenta une angine avec fausses mem-

branes grisâtres sur les amygdales et sur la luette ; la voix éteinte et la présence d'une légère adénopathie sous-maxillaire contribuèrent encore à accréditer chez l'interne de garde appelé le diagnostic de diphtérie et une injection de sérum fut aussitôt pratiquée.

L'angine et la stomatite coexistant souvent chez le même malade, entraînent un état particulier de la bouche et du pharynx s'accompagnant de signes physiques et fonctionnels importants : la bouche est sèche et fuligineuse, la langue épaisse est recouverte, ainsi que la muqueuse des joues, d'un enduit noirâtre, trace des hémorragies ; les lèvres fendillées, sont recouvertes de sang desséché. Les vésicules d'herpès à leur pourtour ne sont pas rares. L'haleine, d'une fétidité extrême a une odeur sphacélique. La déglutition est rendue très pénible et l'obstacle dû à l'hypertrophie des amygdales est parfois assez considérable pour gêner mécaniquement la respiration qui devient alors bruyante et dyspnéique.

Nous aborderons maintenant l'étude des modifications apportées par le processus leucémique dans les divers organes. Il est naturel de commencer par l'appareil hématopoïétique, siège même de la lésion spécifique. Son atteinte est donc constante par définition et cependant les signes physiques et fonctionnels qui la traduisent sont loin de s'imposer à nous. Il faut les chercher, souvent avec attention, pour les mettre en évidence.

Moelle osseuse. — Malgré la constance des lésions médullaires, les autopsies en font foi, la participation de la moelle osseuse se traduit assez rarement en clinique. Exceptionnellement spontanée, la douleur peut être trouvée par la pression au niveau des épiphyses et des diaphyses osseuses. Le sternum et les côtes, puis les os longs, sont ceux où le phénomène est le mieux constaté lorsqu'il existe.

Ganglions. — L'adénopathie, à laquelle Boudet accordait une grande importance est, pour Aubertin, peu marquée ou absente. En dehors des cas où les lésions buccales ou pharyngées amènent une réaction ganglionnaire cervicale nette, il est en effet assez rare de constater la présence d'une véritable poly-adénopathie. Sa recherche systématique permet seulement de noter l'existence de petits ganglions légèrement augmentés de volume, durs, roulant sous les doigts, et indo-

lores. C'est une mycro-poly-adénopathie ; encore est-elle d'un caractère inconstant et nullement spécifique.

Rate. — Elle nous montre parfois, mais rarement, sa participation par des douleurs siégeant dans l'hypocondre gauche. Mais c'est la splénomégalie, d'ailleurs très modérée, qui traduit le plus souvent son atteinte. Cette augmentation de volume est légère et ne sera souvent mise en évidence que par la percussion. Dans les cas où l'évolution de la maladie est moins rapide, on assiste alors à une hypertrophie plus importante, permettant la palpation du pôle inférieur de l'organe. Nous sommes toujours très loin des rates volumineuses rencontrées dans les leucémies myéloïdes. Mais on comprend facilement, en raison de la transformation possible de ces dernières en leucémie aiguë, qu'on puisse, dans une telle observation, noter la présence d'une splénomégalie beaucoup plus importante que dans les cas habituels.

Foie. — L'hypertrophie hépatique marche généralement de pair avec la splénomégalie. C'est dire qu'elle est peu accusée ; elle se traduit par un foie dur, lisse, dont le bord inférieur reste caché derrière les fausses-côtes ou ne les déborde guère que d'un ou de deux travers de doigt. Nous citons le foie parmi les organes hématopoïétiques parce qu'il est alors le siège d'une véritable reviviscence de tissu embryonnaire.

Appareil respiratoire. — La dyspnée est un symptôme constant et souvent précoce de l'affection qui nous occupe. Due pour une part à l'anémie, elle relève aussi mécaniquement des lésions laryngées et pharyngées. Le malade présente trente ou même quarante respirations à la minute et le moindre effort exagère cette dyspnée. Un point de côté peut l'accompagner et nous le voyons signalé comme symptôme initial dans plusieurs observations récentes. Il n'est parfois que l'annonce d'une véritable pleurésie. La toux est également un signe fonctionnel fréquent et précoce, alors même que l'auscultation ne décèle rien d'anormal. Elle peut s'expliquer par l'œdème trachéo-bronchique ou par l'adénopathie médiastinale.

Appareil circulatoire. — Les palpitations semblent en rapport avec l'anémie. La tachycardie est de règle : le pouls rapide, mais régulier, suit la marche de la température. Les

souffles extra-cardiaques à la pointe sont assez souvent signalés. Plus rares sont les souffles organiques dus à une endocardite secondaire. Des adhérences péricardiques ont été trouvées à l'autopsie ainsi que des péricardites hémorragiques. La pression artérielle, peu modifiée au début, suit l'évolution de la maladie. Mais il semble que la minima s'abaisse en général assez précocement : on la trouve souvent aux environs de 5, au Pachon.

Appareil digestif. — Nous avons déjà insisté sur l'anorexie liée plutôt à l'état général qu'à celui du tube digestif. De même la dysphagie est sous la dépendance des lésions de la bouche et surtout de l'obstacle pharyngé. Les vomissements sont fréquents surtout dans la dernière période de la maladie. La diarrhée est habituelle et en général extrêmement fétide, même lorsqu'elle n'est pas sanguinolente ; elle s'accompagne de tympanisme abdominal.

Appareil uro-génital. — L'albuminurie est un symptôme fréquent au cours de la leucémie aiguë, et la présence, souvent signalée, d'œdèmes, a fait porter plusieurs fois le diagnostic de néphrite aiguë, diagnostic que l'apparition d'une hématurie semblait encore confirmer dans quelques cas. En réalité les œdèmes sont souvent notés, mais s'ils paraissent, dans certains cas, être sous la dépendance de lésions rénales, leur origine, dans bien d'autres cas, reste inexpliquée. Ce qui caractérise vraiment l'urine leucémique, c'est sa teneur toujours élevée en acide urique. Au lieu de 0 gr. 52, chiffre normal, on trouve souvent 1 gr. 50, 2 grammes, ou plus. Cet acide urique paraît lié à l'exagération de la leucolyse. On le voit en effet subir de brusques augmentations après les séances de radiothérapie ou encore au cours d'infections secondaires surajoutées, en même temps qu'il se produit un abaissement du chiffre leucocytaire sanguin.

Les troubles de l'appareil génital sont rares et doivent plutôt être rangés dans les complications. Chez la femme, la menstruation devenue irrégulière pendant la maladie, peut être remplacée par de véritables métrorragies.

Système nerveux. — Les troubles du système nerveux sont minimes, nous l'avons déjà fait remarquer. On note seulement parfois une légère agitation, de l'insomnie, mais dans la

grande majorité des cas, la lucidité de l'intelligence demeure conservée jusqu'aux derniers moments du malade.

Organes des sens. — En dehors des hémorragies rétiniennes proprement dites, dont nous avons déjà parlé, l'organe de la vue est très souvent lésé par la présence d'une rétinite leucémique caractérisée à l'ophtalmoscope par la pâleur du fond d'œil qui apparaît en outre semé de taches grisâtres, bordées chacune d'un liseré hémorragique. La participation de la macula entraîne des troubles de la vision.

HÉMATOLOGIE

Le caractère vraiment spécifique de la leucémie aiguë est d'ordre hématologique : c'est la constatation dans le sang circulant d'une grande cellule à noyau clair et à protoplasme basophile non granuleux qui est la véritable signature de la maladie. L'examen du sang nous donne en outre une série de signes nombreux, dont la valeur est loin d'être aussi grande.

Les caractères physiques du milieu sanguin ne nous révèlent que des altérations banales. Pâleur plus ou moins accusée mais toujours marquée, fluidité exagérée qui permet au sang de s'écouler avec une extrême facilité par la moindre plaie. Toutefois la durée du temps de saignement à la piqûre reste sensiblement voisine de la normale, ainsi que celle du temps de coagulation. L'irrétractilité du caillot est souvent notée et paraît être de règle dans les formes hémorragiques. La valeur globulaire enfin n'est pas modifiée.

L'analyse chimique du sérum, assez rarement pratiquée, ne révèle aucun caractère particulier si ce n'est une hyperuricémie légère que laissait prévoir l'augmentation de l'acide urique urinaire, et vraisemblablement en rapport, ainsi que ce dernier, avec l'exagération de la leucolyse. L'hémoculture est en général négative. Parfois on trouve un microbe banal : streptocoque et surtout staphylocoque blanc. Leur constatation ne peut entraîner aucune conviction. L'inoculation faite à divers animaux n'a jamais permis d'ailleurs de reproduire les lésions caractéristiques de la maladie.

Caractères cytologiques. — Ce sont à beaucoup près les plus intéressants et les plus utiles à connaître.

Numération globulaire. — Le nombre des globules rouges est diminué. On en trouve fréquemment moins de 3.000.000

au millimètre cube et, dans les cas extrêmes, on en compte seulement un million ou même moins. Le nombre des globules blancs au contraire est souvent augmenté : les chiffres de 200.000 ou 300.000 au millimètre cube sont loin d'être rares, et on peut, exceptionnellement il est vrai, en trouver jusqu'à 1.000.000. Le rapport entre les leucocytes et les hématies, au lieu d'être à 1/800, chiffre normal, atteint ainsi 1/100. 1/10 et tend vers l'unité. Mais une telle augmentation du nombre des globules blancs est loin d'être la règle, puisque dans un tiers des cas environ leur chiffre est à peine augmenté : 16.400 seulement dans notre observation nº 1 ; parfois il est normal ou même nettement inférieur à la normale (5.000 par exemple dans l'Obs. nº 11). Ce dernier cas semble se présenter une fois sur dix cas de leucémie aiguë. Cette leucopénie a fait qualifier ces leucémies du nom de formes aplastiques ou leucopéniques, ce dernier terme étant préférable au précédent.

D'une façon générale, avec l'évolution de la maladie, le nombre des globules rouges diminue, celui des globules blancs augmente. Les variations constatées en peu de temps peuvent être considérables, surtout s'il apparaît des infections secondaires. Les examens de sang devront être répétés fréquemment si l'on veut suivre la marche exacte de l'affection. Mais, dès maintenant, nous pouvons signaler l'intérêt minime de ces données purement numériques comparativement à celles fournies par l'étude de la morphologie cellulaire.

Les caractéristiques globulaires nous sont données par l'examen des lames de sang. Celui-ci nous montre, à côté de globules rouges, facilement reconnaissables, des leucocytes spéciaux n'existant pas dans le sang normal en circulation, et caractérisant vraiment la leucémie dans sa forme aiguë.

Hématies. — L'aspect des globules rouges n'est que peu modifié ; néanmoins, les altérations de volume et de forme, anisocytose et poïkylocytose sont fréquentes. La polychromatophilie existe parfois. On trouve enfin, d'une façon constante, des hématies nucléées : normoblastes, ou plus rarement des mégaloblastes. Le normoblaste a la taille de l'hématie ordinaire, mais présente un noyau dont la coloration sombre, presque noire, fait tache sur le protoplasma environnant nettement éosinophile. Le mégaloblaste, beaucoup plus rare-

ment rencontré, se présente sous l'aspect d'une cellule un peu plus grande (10 de diamètre) à gros noyau réticulé, entouré d'une mince couche protoplasmique éosinophile. On trouve en général une à cinq hématies nucléées pour 100 leucocytes. Dans une de nos observations cependant (Obs. n° 3) on comptait 7 normoblastes pour 93 leucocytes.

Leucocytes. — Ici au contraire les formes anormales, dans les cas typiques, l'emportent de beaucoup sur les éléments rencontrés habituellement dans le sang et il n'est pas rare que l'on soit obligé, malgré le grand nombre de leucocytes, de parcourir plusieurs champs du microscope pour reconnaître les lymphocytes ou les polynucléaires normaux. Ces derniers doivent être recherchés avec attention au milieu d'une foule de leucocytes à forme lymphoïde, très spéciaux, dont la présence caractérise vraiment l'affection qui nous occupe.

Ce leucocyte à type lymphocytique se présente habituellement sous l'aspect d'une grande cellule dont le diamètre varie de 10 à 20 μ. Exceptionnellement, elle peut atteindre 25 μ ou ne pas dépasser au contraire les dimensions d'un lymphocyte ordinaire. Le noyau occupe, à lui seul, la presque totalité du corps cellulaire. Il est le plus souvent régulièrement arrondi ou ovalaire, parfois légèrement réniforme. Colorable par les colorants basiques, mais médiocrement basophile, il prend une teinte assez claire et qui paraît uniforme ; sur de bonnes préparations cependant, l'œil arrive à démêler la présence d'un très fin réseau chromatinien ; deux ou trois nucléoles ponctuent ce noyau de taches plus claires. Le protoplasma, peu abondant, est réduit à une mince couronne enserrant régulièrement le noyau, ou figurant seulement un croissant. Ce protoplasma a pour caractère essentiel d'être extrêmement basophile ; il cerne ainsi le noyau clair d'une collerette très foncée. Sa coloration enfin est homogène, il ne possède pas de granulations.

Telle est l'apparence de la cellule indifférenciée, examinée sur plaques de sang après dessication et coloration par les méthodes habituelles. Son aspect est différent lorsque le sang a été fixé à l'état frais selon la technique préconisée par Jolly. Le noyau qui n'a subi aucune des altérations dues à la dessiccation, nous montre alors une membrane nette limitant un

champ nucléaire bien coloré, dans lequel on distingue un délicat réseau de linine et deux ou trois masses de chromatine.

A côté de cette cellule typique qui, selon l'expression de Boudet a l'apparence du négatif d'un lymphocyte ordinaire, on note la présence de formes cellulaires plus ou moins voisines, parfois difficiles à classer. On trouve des formes altérées par disparition du protoplasme, ou par sa disposition anormale avec prolongements extérieurs plus ou moins développés ; par l'éclatement du noyau ou par sa vacuolisation presque totale. Quelques rares figures de kinèse peuvent également venir modifier l'aspect habituel de la cellule indifférenciée.

Mais le plus souvent, il s'agit de formes de transition entre cette même cellule et des leucocytes déjà différenciés. L'apparition de quelques rares et fines granulations protoplasmiques vient en effet créer un type de cellule intermédiaire, se rapprochant beaucoup du myélocyte granuleux tel qu'on le trouve dans le sang de la leucémie myéloïde. La faible basophilie de certains éléments au contraire, les rend proches des moyens mononucléaires. La présence de ces formes de transition rend parfois très difficile l'établissement de la formule cytologique sanguine.

Le grand leucocyte caractéristique n'est pas la seule forme anormale rencontrée dans le sang des malades atteints de leucémie aiguë. Presque toujours en effet on y trouve quelques myélocytes à types plus ou moins évolués : quelques-uns à peine différenciés (promyélocytes), sont encore très proches de la cellule indifférenciée. D'autres dont le protoplasma est nettement granuleux constituent les myélocytes proprement dits basophiles, neutrophiles, ou éosinophiles. D'autres enfin, plus évolués encore (méta-myélocytes), rappellent déjà par leur noyau en croissant celui du polynucléaire.

A côté de ces formes cellulaires anormales, on rencontre enfin quelques échantillons de leucocytes normaux, d'autant plus rares que les cellules anormales sont en plus grand nombre. On arrive cependant à reconnaître les polynucléaires, des lymphocytes et des mononucléaires présentant les caractères habituels. Polynucléaires et lymphocytes sont aisément

reconnaissables. Les monocucléaires se rapprochent davantage des cellules indifférenciées mais leur noyau plus coloré ne présente pas de nucléoles ; leur protoplasme plus abondant est moins basophile et peut être semé de petites granulations.

Tous les caractères morphologiques que nous venons d'étudier conduisent à l'établissement de la formule cytologique, véritable résumé des données fournies par l'examen du sang. C'est cette formule qui caractérise vraiment la leucémie aiguë. Elle est constituée :

Par des cellules indifférenciées, d'une façon constante et en proportion considérable : presque toujours au-dessus de 50 %, on en compte souvent 90 à 95 % des leucocytes.

Par des myélocytes plus ou moins évolués ; leur présence est également constante ; on en trouve suivant les cas de 1 à 20 %.

Par des polynucléaires en nombre relativement restreint par rapport aux autres leucocytes. Mais leur nombre absolu au millimètre cube est encore souvent très au-dessus du chiffre normal.

Par des lymphocytes normaux (de 1 à 20 %), des moyens et des grands mononucléaires ; ces derniers étant parfois difficiles à distinguer des cellules indifférenciées.

Par des hématies nucléées : normoblastes surtout dont le nombre varie généralement de 1 à 5 ou 7 %. On a coutume de les comprendre dans le pourcentage à côté des leucocytes.

Citons à titre d'exemple la formule cytologique trouvée chez l'une de nos maladees (Obs. nº 3).

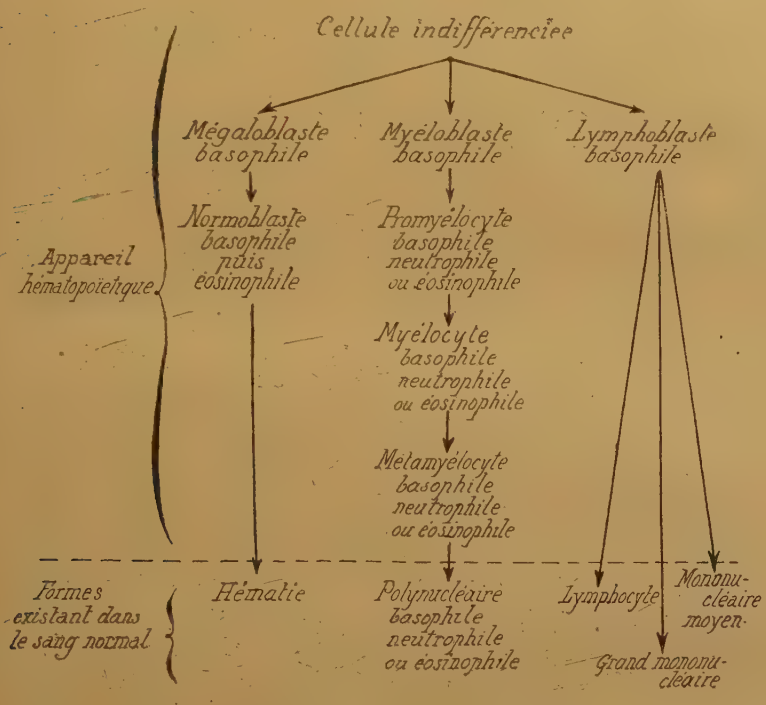
Cellules indifférenciées	70
Myélocytes	14
Polynucléaires neutrophiles	5,5
— éosinophiles	2
Lymphocyte	1
Hématies nucléées	7,5

Signification des formes anormales des leucocytes. — On sait que les globules qui existent normalement dans le sang circulant ne sont que les formes les plus évoluées, les

plus différenciées par conséquent, de séries cellulaires élaborées dans les différents tissus constituant l'appareil hématopoïétique. Dans les conditions normales, ce sont ces seules cellules parvenues à maturité qui passent dans le sang circulant. Toutes les formes intermédiaires entre elles et les éléments moins évolués dont elles tirent leur origine restent donc cantonnées normalement dans les organes hématopoïétiques. Sans entrer dans les détails de l'hématopoïèse, rappelons qu'après de multiples théories qui assignaient des origines différentes aux diverses variétés de globules sanguins, la plupart des auteurs français semblent adopter maintenant la doctrine uniciste qui donne une origine commune à tous les éléments cytologiques sanguins. Cette théorie semble mieux cadrer avec les faits que nous connaissons, et même si elle n'est qu'une simple hypothèse, elle a du moins le grand avantage de donner de l'hématopoïèse une vue à la fois simple et rationnelle. Pour les dualistes, les éléments de la série lymphoïde, lymphocytes et mononucléaires dérivaient d'une cellule souche basophile à laquelle ils donnaient les noms de grand lymphocyte (Ehrlich), lymphoblaste (Noegeli), lymphogonie (Benda), ceux de la série myéloïde, les polynucléaires, tiraient leur origine d'une cellule souche basophile appelée myélocyte ortho-basophile de Dominici, myéloblaste (Noegeli) ou myélogonie (Benda).

Or ces deux cellules souches basophiles, différentes selon ces auteurs, présentent en réalité des caractères si voisins que les unicistes n'ont pas hésité, avec Pappenheim, à les réunir en une seule, ou, ce qui revient pratiquement au même, à placer au-dessus d'elles une même cellule originelle moins évoluée encore et dans laquelle on ne peut trouver aucun caractère susceptible d'indiquer une évolution ultérieure soit dans le sens lymphoïde, soit dans le sens myéloïde. C'est cette cellule originelle, cette cellule souche, encore appelée lymphoïdocyte à cause de son aspect (Pappenheim), ou cellule embryonnaire, par Boudet qui la fait dériver d'une réaction embryonnaire de l'appareil hématopoïétique, qui caractérise la leucémie aiguë par sa présence dans le sang circulant. Le terme de cellule indifférenciée indique mieux que tout autre, par son caractère négatif, la situation de cette cellule au-dessus des séries lymphoïdes et myéloïdes. On peut

enfin identifier cette cellule avec la cellule souche basophile origine des éléments de la série rouge dont l'hématie normale est la forme la plus évoluée. L'hématopoïèse, dans ces conditions pourra, très schématiquement, se représenter par le tableau suivant :



La cellule indifférenciée donnerait ainsi naissance :

1° *Aux hématies*, par l'intermédiaire du mégaloblaste basophile, puis des normoblastes dont le protoplasma d'abord basophile devient polychromatophile puis éosinophile (hématies nucléées) aboutissant enfin à l'hématie normale par disparition du noyau.

2° *Aux polynucléaires*, par l'intermédiaire d'une série de formes de transition constituant la série myéloïde : myéloblaste basophile, puis promyélocyte, par apparition de quelques granulations ; myélocyte granuleux et enfin métamyélocyte au noyau lobé, dernier échelon avant d'arriver au polynucléaire.

3° *Aux lymphocytes et aux moyens mononucléaires*, par condensation de plus en plus marquée du noyau. L'origine des grands mononucléaires est encore très discutée.

La théorie dualiste admettait encore, avec Ehrlich, la spécialisation histologique absolue des divers tissus hématopoïétiques : la moelle osseuse élaborant tous les éléments de la série myéloïde, ceux de la série lymphoïde au contraire, provenant des follicules lymphoïdes : ganglions, corpuscules de Malpighi de la rate, amygdales, follicules intestinaux.

Mais là encore la théorie uniciste (Pappenheim, Dominici, Aubertin) tout en constatant qu'il existe bien chez l'adulte une spécialisation, n'admet pas que celle-ci soit originelle ; les cellules souches fœtales et embryonnaires sont d'abord indifférenciées et susceptibles de former indistinctement des lymphocytes ou des polynucléaires. Les formations hématopoïétiques peuvent, chez l'adulte, sous l'influence d'un processus pathologique, récupérer cette fonction originelle : il y a réviviscence *in situ* des facultés embryonnaires et par conséquent disparition de la spécialisation histologique.

Tel est le mode d'action du processus leucémique en général : sous son influence, le tissu hématopoïétique subit une véritable involution, d'autant plus marquée que les cellules constatées dans le sang sont plus jeunes, c'est-à-dire moins différenciées. La gravité de l'affection est d'ailleurs fonction de la jeunesse de ces formes cellulaires anormales. C'est dire que la leucémie aiguë, qui verse dans le sang circulant, des cellules encore indifférenciées, est de beaucoup la plus grave des leucémies. Dans cette affection enfin, il nous est facile de comprendre maintenant que l'on trouve, à côté des cellules indifférenciées, d'autres formes telles que les myélocytes, formes déjà plus évoluées, mais dont la présence dans le sang circulant est encore anormale.

Ce ne sont pas ces seuls caractères morphologiques qui justifient ce terme d'indifférencié donné à la cellule sanguine caractéristique de la leucémie aiguë. Dans ces dernières années en effet, on s'est attaché à préciser la place exacte de cette cellule en comparant ses propriétés biologiques à celles des autres leucocytes. De cette étude, il résulte que cette grande cellule présente une résistance normale aux solutions hypotoniques ; elle possède une activité phagocytaire extrêmement

faible ou nulle, une mobilité nette mais inférieure à celle des myélocytes ou des lymphocytes. L'étude macroscopique des différents pouvoirs fermentatifs, protoélytique, oxydasique, et per-oxydasique, pouvoirs qui caractérisent les cellules de la série myéloïde, a donné des renseignements plus ou moins contradictoires en raison de la présence constante dans le sang leucémique de formes leucocytaires autres que la cellule indifférenciée. La recherche de ces mêmes pouvoirs par les méthodes microscopiques qui renseignent d'une façon plus sûre (réaction à la benzidine) semble démontrer qu'elle n'est pas douée du pouvoir poroxydasique.

D'une façon générale, les réactions biologiques, pas plus que les caractères morphologiques, ne peuvent assigner à cette cellule une place dans l'une ou l'autre des séries cellulaires sanguines. Tout concourt donc à faire de cet élément une cellule véritablement indifférenciée, dont l'évolution ultérieure ne peut être devinée. Ce caractère met encore en relief l'individualité propre de la leucémie aiguë que déjà ses signes cliniques distinguaient nettement des autres formes de leucémies.

En résumé, la leucémie aiguë est caractérisée par le passage dans le sang de cellules indifférenciées, traduisant les altérations profondes du tissu hématopoïétique. Sous l'influence du processus leucémique aigu, dont la cause première nous échappe d'ailleurs, l'appareil hématopoïétique entre en hyperplasie : son fonctionnement désordonné aboutit à une production exagérée de formes cellulaires non différenciées. Insuffisance d'évolution cellulaire et exagération dans la production de ces mêmes cellules, tels sont les deux principaux caractères de cette hyperplasie, que l'étude anatomopathologique va d'ailleurs nous rendre plus sensibles en nous les montrant au sein même des organes qui en sont le siège.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les modifications cytologiques constatées dans le sang, ne sont pas réalisées *in situ*. La participation constante des organes hématopoïétiques aux réactions leucémiques et des rapports étroits qui unissent le milieu sanguin aux tissus hématopoïétiques, ont, depuis longtemps, fait chercher dans ces derniers l'origine première des altérations sanguines. L'anatomie pathologique vient confirmer cette dépendance ; elle nous montre que le sang n'est qu'un milieu passif dans lequel les organes chargés de l'hématopoïèse viennent déverser leurs produits.

L'anatomie macroscopique ne donne que des renseignements de faible valeur. Lorsqu'on procède aux autopsies, on est en général frappé par la conservation de l'embonpoint du sujet et la constatation d'un panicule adipeux d'apparence normale. Sur les séreuses péricardique, pleurale et péritonéale, il est fréquent de noter la présence de petites suffusions sanguines, surtout dans les formes hémorragiques. Les cavités des séreuses renferment généralement une faible quantité de liquide. Les véritables péricardites ou pleurésies hémorragiques sont rares.

On constate une augmentation de volume modérée du foie et de la rate ; le foie pèse le plus souvent de 2 kilos à 2 kgr. 500, la rate 200 à 300 grammes ; (elle dépasse rarement 500 grammes.) L'aspect macroscopique de ces deux organes n'est pas sensiblement modifié. L'hypertrophie ganglionnaire est également modérée : les ganglions médiastinaux et mésentériques toutefois peuvent former des masses d'un volume assez considérable. Les altérations rénales sont variables et consistent assez souvent en lésions discrètes de néphrite.

Enfin dans des types spéciaux tels que les formes angineuses, l'anatomie pathologique nous montre encore du côté du

larynx et du pharynx des lésions que la clinique ne faisait qu'incomplètement prévoir : chez un de nos malades, qui fit une forme angineuse typique (Obs. n° 1), nous avons trouvé à l'autopsie, outre des fausses membranes tapissant les deux amygdales et la luette, un œdème important de la glotte et des cartilages aryténoïdes avec présence de fausses membranes épaisses dans les replis aryténo-épiglottiques et dans un ventricule laryngé qu'elles obstruaient complètement. Mais les vrais caractères des lésions leucémiques ne peuvent être donnés que par l'examen microscopique des différents organes intéressés.

Moelle osseuse. — Sa participation est constante mais non totale : il existe toujours, à côté de régions présentant des lésions nettes, des ilôts médullaires restés graisseux ou ne contenant qu'un très petit nombre de cellules. Les lésions médullaires rencontrées dans les différents cas sont très comparables. On note toujours la présence d'une grande quantité de substance amorphe, l'apparition de nombreux capillaires néoformés sillonnant la moelle en tous sens, et surtout celle d'importants amas cellulaires formés d'hématies et de leucocytes mononuclées présentant les caractères de la cellule indifférenciée. A côté de ces éléments mononuclées, se rencontrent, en nombre variable, des formes plus évoluées, myélocytes, leucocytes normaux, et hématies nucléées. Mais c'est la richesse particulière en cellules indifférenciées, qui, jointe à la pauvreté en cellules évoluées, caractérise vraiment l'aspect du tissu médullaire dans l'affection qui nous occupe.

Rate. — La structure du tissu splénique est très profondément modifiée et ne nous montre plus qu'une nappe presque homogène de cellules où il devient impossible, le plus souvent, de distinguer les corpuscules de Malpighi que seules parfois, quelques traînées lymphoïdes esquissent encore. Le plus grand nombre de cellules rencontrées est constitué par des cellules indifférenciées.

Ganglions. — De même que dans la rate l'architecture normale du ganglion est effacée et le tissu ganglionnaire ne forme plus qu'une nappe de cellules que parcourent de nombreux vaisseaux sanguins. Ces cellules sont constituées en grande partie par des cellules mononucléées du type indiffé-

rencié, auxquelles se mèlent les myélocytes granuleux, des macrophages contenant des débris celllulaires, des polynucléaires et des hématies nucléées.

L'aspect des autres organes lymphoïdes, tissu amygdalien, plaques de Peyer, follicules de l'appendice, rappelle beaucoup celui du ganglion. On trouve en outre souvent sur les amygdales des altérations banales dues au sphacèle et aux ulcérations qui recouvrent leur surface.

Foie. — Les coupes révèlent des altérations très marquées dans cet organe. Néanmoins sa lobulation reste nette, mais on constate autour des espaces vasculaires une néoformation cellulaire entourant les vaisseaux d'un véritable manchon de cellules. C'est autour des espaces portes que cet envahissement est le plus intense et, ici encore, nous retrouvons, parmi ces cellules, des divers types déjà rencontrés dans les autres organes hématopoïétiques.

Enfin l'étude d'organes tels que les reins et le cœur a montré chez ces derniers l'existence de lésions moins marquées, mais du même ordre que celles que nous venons de signaler dans les organes élaborateurs des cellules sanguines : capillaires bourrées de leucocytes mononucléées et, en dehors des vaisseaux de véritables amas cellulaires en plein tissu conjonctif interstitiel.

En résumé, nous constatons que tous les organes hématopoïétiques : rate, moelle osseuse, follicules lymphoïdes, présentent des altérations semblables caractérisées par une réaction que l'on peut, avec Boudet, qualifier d'embryonnaire ou encore d'indifférenciée puisque les éléments qui la composent n'appartiennent pas plus à la série myéloïde qu'à la série lymphoïde. Le foie qui, hautement différencié chez l'adulte, ne présente plus normalement de fonctions hématopoïétiques, peut, sous l'influence du processus leucémique, voir réapparaître cette fonction avec tous ses caractères embryonnaires. Exceptionnellement enfin, on peut encore retrouver de telles formations embryonnaires dans d'autres organes tels que le rein, le myocarde, la peau.

COMPLICATIONS. ÉVOLUTIONS ET FORMES

Les complications de la leucémie aiguë ne sont guère nombreuses et l'évolution rapide de l'affection rend leur observation relativement rare. Seules, les complications cutanées, qui sont les plus fréquemment observées, présentent un intérêt particulier. Nous ne rangeons parmi elles ni l'herpès labial, symptôme d'ordre général, ni le purpura, dont la description a été faite au cours de l'étude du syndrome hémorragique. Ainsi entendues, les complications dues au processus leucémique aigu se résument aux leucémides, lésions cutanées polymorphes rentrant dans le groupe des lymphodermies. Leur aspect est extrêmement variable. Ce sont, tantôt de petits nodules intradermiques, tantôt des plaques grisâtres, à surface grenue, surélevées au-dessus de la peau environnante, rugueuses au toucher. Enfin elles peuvent se présenter sous la forme de véritables éruptions miliaires, urticariennes, ou à éléments papuleux ou vésiculeux. Leur apparition se fait souvent par poussées éruptives de courte durée mais brusques, extrêmement prurigineuses, accompagnées de fièvre. Ces lésions sont dues à l'infiltration du derme par des amas de lymphocytes supportés par un tissu réticulé.

En dehors des leucémides, les principales complications rencontrées sont :

Infections secondaires. — Elles sont dues souvent à des microbes banaux : streptocoques, et surtout staphylocoques. Elles entraînent généralement une diminution du volume de la rate et du chiffre leucocytaire. On a vu en effet, au cours d'une leucémie aiguë, le chiffre leucocytaire tomber régulièrement de 48.000 à 8.500 en quelques jours, en même temps qu'apparaissait une légère poussée de polynucléose. Ces faits qui sembleraient témoigner d'une amélioration passagère ne font au contraire qu'aggraver le pronostic en précipitant l'évolution de la maladie.

Paralysies. — Celles-ci peuvent être la conséquence d'une localisation particulière d'un symptôme habituel : la tendance hémorragique. Des hémiplégies, des crises de contractures épileptiformes, dues à des hémorragies, ont été signalées. Mais ces paralysies peuvent être également la conséquence de névrites, et, si certaines paralysies faciales, survenues au cours d'une leucémie aiguë, sont dues, ainsi que l'autopsie l'a démontré, à une hémorragie de la gaine du nerf facial, d'autres sont manifestement sous la dépendance d'une névrite imputable au processus leucémique.

Phlébite. — Dans un petit nombre d'observations, on relève la présence de phlébites simples ou doubles, présentant les caractères de la *phlegmatia alba dolens.* Survenues en général dans la dernière période de la maladie, il semble qu'on puisse les considérer comme des phlébites cachectiques.

Complications génitales. — Le priapisme est un accident signalé à plusieurs reprises. Persistant et douloureux, il s'accompagne de gêne à la miction et semble dû à une thrombose des corps caverneux ou à une hypertrophie prostatique d'origine lymphomateuse. Une observation d'un cas atypique de leucémie aiguë, relaté par Boudet dans sa thèse, nous présente un malade dont une hypertrophie testiculaire accompagnée de douleurs remontant à trois semaines environ, était le principal, presque le seul symptôme. Peut-être s'agissait-il d'un lymphome testiculaire.

Evolution.—L'évolution de la leucémie aiguë est toujours rapide, surtout si on la compare à celle des leucémies chroniques. La durée, très variable d'ailleurs de ces dernières, oscille en général entre un et cinq ans. Pour Boudet, celle de la leucémie aiguë ne serait en moyenne que de six semaines.

En réalité, nous avons vu qu'il est souvent difficile de préciser la date d'apparition des premiers symptômes ; la fréquence des débuts insidieux rend malaisée dans bien des cas, l'appréciation de la durée exacte de la maladie. Chez nos trois malades nous relevons respectivement les premiers symptômes huit mois, six mois et cinq mois avant la terminaison de l'affection. Il s'agirait donc de cas exceptionnellement longs si l'on s'en rapportait au chiffre précédent de six semaines. Mais la lecture de nombreuses observations nous

montre que cette durée n'est nullement extraordinaire ; elle atteint souvent plusieurs mois. Elle dépend du début et est toujours plus rapide quand celui-ci est brusque. Lorsqu'il est insidieux, au contraire, il s'écoule souvent plusieurs semaines pendant lesquelles les seuls symptomes notés sont l'asthénie et l'anorexie, puis surviennent des signes cliniques plus bruyants à partir desquels l'évolution s'accélère rapidement. D'une façon générale, en tenant compte uniquement de la notion de durée, on peut distinguer trois formes :

1° Forme suraiguë, dont la durée est inférieure à deux semaines. Il est des cas qui emportent le malade en quelques jours (onze jours dans l'Observation n° 9) ;

2° Forme aiguë, dont la durée est comprise entre deux semaines et trois mois ;

3° Forme subaiguë, quand la durée de l'évolution dépasse trois mois.

Quant à la terminaison de la leucémie aiguë, elle est toujours fatale et on ne note, pour ainsi dire, jamais de rémissions nettes entre l'apparition des premiers symptômes et la mort. On n'a jamais vu une leucémie aiguë se transformer en leucémie chronique.

Formes cliniques. — Le polymorphisme clinique de l'affection permet de prévoir le grand nombre de formes cliniques que l'on a décrit. Gilbert et Weil, dans leur premier mémoire, distinguaient quatre formes :

Forme typique.

Forme hémorragique.

Forme bucco-pharyngée.

Forme anémique.

Dans leur deuxième mémoire, ils insistaient sur la fréquence et l'importance des formes bucco-pharyngées et les subdivisaient en deux groupes :

Forme angineuse.

Forme pseudo-scorbutique.

Comme toutes les classifications, celle-ci est artificielle. Il est des symptômes tels que l'anémie, qui ne font jamais défaut et se retrouvent dans toutes les formes quelles qu'elles soient. Par ailleurs, il est parfois difficile de classer dans l'un de ces cadres un cas dans lequel coïncideront, par exemple, des hémorragies importantes et une angine bien caractérisée.

On peut donc qualifier de *typiques* les formes où les symptômes cliniques seront au complet, c'est-à-dire toutes celles où, sur un état général grave, avec anémie, viendront se greffer des hémorragies, des lésions bucco-pharyngées et, le plus souvent aussi, des lésions discrètes de l'appareil hématopoïétique. Notre observation n° 3 est un exemple de leucémie aiguë typique ainsi entendue (de même les observations 9 et 10).

En dehors de cette forme typique, c'est la prédominance d'un symptôme ou d'un groupe de symptômes, et non sa seule présence, qui permettra de ranger la maladie dans l'une des formes cliniques suivantes :

Forme *hémorragique*, dans laquelle la multiplicité et l'abondance des hémorragies donnent à la maladie un caractère dramatique particulier. Notre observation 2 en est un exemple frappant.

Forme *angineuse*, dont le caractère essentiel est la présence d'une angine rappelant souvent par son aspect l'angine diphtérique, tel le cas que nous relatons (Obs. n° 1) ainsi que celui de l'observation n° 12.

Forme *pseudo-scorbutique*, où les lésions buccales, stomatite, et gingivite, prédominent, accompagnées de purpura (Obs. n° 7 et 8).

Forme *anémique*, cette dernière surtout caractérisée par l'intensité de l'anémie, de l'asthénie, et la faible importance des autres symptômes coexistant. C'est souvent une forme à évolution un peu moins rapide que les précédentes (Obs. n^{os} 4, 5, 6, 14).

Il faut enfin signaler, à côté de cette dernière, sous le nom de *formes frustes*, toutes celles où le diagnostic est rendu particulièrement difficile, et n'a souvent pas été fait, en raison de l'absence de symptômes caractérisés, ou de la similitude du tableau clinique offert avec celui d'une autre maladie qui aura ainsi prêté à confusion. Nous en donnons pour exemple un cas relaté par Aubertin (n° 13).

Formes hématologiques. — On a cherché aussi à distinguer plusieurs formes suivant les résultats fournis par l'examen hématologique. L'une d'elles la forme aplastique, ou mieux *leucopénique*, se différencie nettement par sa pauvreté leucocytaire.

En dehors de celle-ci, Weil et Bloch décrivent au point de vue hématologique :

1° *Une forme typique de leucémie aiguë.* C'est celle dans laquelle on trouve une proportion considérable de cellules indifférenciées (90 ou 95 % par exemple) ;

2° *La leucémie aiguë à prédominance myéloïde*, caractérisée par la présence de myélocytes plus ou moins évolués, accompagnant des cellules indifférenciées dont la proportion est moindre que dans la forme précédente. De plus, ces cellules présenteraient déjà quelques caractères indiquant une ébauche de différenciation dans le sens de la série myéloïde et seraient alors des grands myéloblastes basophiles et non pas des cellules véritablement indifférenciées. Dans cette forme enfin, l'extrême rareté des lymphocytes et des mononucléaires serait de règle ;

3° *La leucémie aiguë à prédominance lymphoïde.* — Le chiffre absolu des leucocytes est considérable : on en compte plus de 200.000 par millimètre cube alors qu'il dépasse rarement 100.000 dans la forme précédente. La proportion relative des grandes cellules caractéristiques par rapport aux autres leucocytes est, ici encore, moindre que dans la forme typique et se maintient aux environs de 70 %. Les polynucléaires sont très diminués. Enfin les grandes cellules, toujours dépourvues de granulations et à protoplasma très peu abondant, seraient des lymphoblastes.

Il s'agit là, il est vrai, de distinctions dont l'utilité ne semble pas s'imposer, du moins au point de vue pratique. Sur ce terrain en effet, les formes cliniques seules présentent un intérêt véritable et leur distinction est justifiée par les tableaux cliniques si différents que peut réaliser la maladie.

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

Il est difficile de se faire une idée exacte de la fréquence de la leucémie aiguë ; de nombreuses formes, plus ou moins atypiques, doivent en effet rester méconnues. On peut seulement remarquer qu'elle paraît devenir plus fréquente depuis que la pratique des examens hématologiques est plus répandue. Et sa fréquence actuelle semble vouloir justifier cette prévision de Gilbert et Weil dans leur second mémoire (1904) « j'estime que, dans quelque temps, les observations en deviendront banales en France et que l'on arrivera à cette conclusion qu'elle est moins rare que la forme chronique ».

Cette affection peut survenir à tous les âges : les enfants sont loin d'être épargnés ; on en relève plusieurs cas chez des nourrissons de quelques mois, de quelques semaines ou même de quelques jours. En général, elle semble se porter de préférence sur les adultes jeunes et le sexe masculin paraît le plus fréquemment intéressé. On a voulu voir des causes occasionnelles ou prédisposantes dans les traumatismes, des maladies infectieuses telles que scarlatine ou rougeole, des accouchements. En réalité rien n'est moins démontré ; le plus souvent, les observations montrent des antécédents nuls ou quelconques chez ces malades.

Nanta attribuait à la leucémie myéloïde une origine tuberculeuse ; il se base sur la coexistence fréquente, à l'autopsie, des lésions leucémiques et des lésions tuberculeuses, au sein même des organes hématopoïétiques et il voyait ainsi dans l'hyperplasie leucémique la réaction proliféatrice d'un système hématopoïétique antérieurement tuberculisé. P.-E. Weil et Coste ont relaté, en 1921, l'observation d'un malade atteint de leucémie subaiguë hémorragique et de bacillose, chez lequel l'autopsie révèla une tuberculose aiguë des séreuses pleuro-péritonéales et des organes hématopoïé-

tiques, à côté de lésions leucémiques. Mais il semble bien qu'il ne faille voir là qu'une coïncidence de deux maladies ayant évolué simultanément et rien ne permet de conclure que la tuberculose ait conditionné la leucémie. Les théories de Nanta, pour ingénieuses qu'elles soient, n'ont reçu aucune confirmation, elles ne peuvent prouver l'existence d'une filiation réelle entre les processus leucémique et tuberculeux.

La véritable nature de la leucémie aiguë nous échappe complètement. Nous ne connaissons pas la cause profonde qui vient troubler le fonctionnement de l'appareil hématopoïétique. Dans les nombreuses conceptions théoriques qui s'attachent à la recherche de l'agent causal, nous pouvons distinguer actuellement deux grands courants d'opinions : l'un d'eux, s'appuyant surtout sur les caractères cliniques de l'affection est porté à la faire entrer dans le domaine des maladies infectieuses. L'autre, se basant plutôt sur l'étude histologique, fait ressortir la parenté proche qui semble unir la leucémie à certaines néoplasies.

Par son évolution clinique la leucémie aiguë a bien les allures d'une véritable septicémie : la rapidité même de son évolution, la fièvre qui l'accompagne, l'atteinte marquée de l'état général, l'apparition brusque et la nature même de certains symptômes, hémorragies et angines, sont autant de signes permettant de rapprocher la leucémie aiguë des maladies infectieuses. L'hyperplasie caractéristique de l'affection serait alors de nature inflammatoire. Obrastzow a publié en 1890 l'observation de deux malades atteints de leucémie aiguë ; le deuxième cas est celui d'un infirmier qui soigna constamment le premier malade et dut, six semaines après la mort de celui-ci, s'aliter à son tour atteint de la même maladie. La rareté relative de l'affection permet, en de telles circonstances, de penser qu'on se trouve en présence d'un cas de contagion. C'est là, à notre connaissance, le seul cas qui en ait été publié.

Mais, malgré tous ces signes, l'hémoculture du sang leucémique est négative ou ne révèle que la présence de microbes banaux. Les inoculations aux animaux de sang ou de suc d'organes leucémiques sont toujours restées jusqu'ici négatives. Il existe également chez différents animaux de véritables leucémies se rapprochant par leurs lésions des formes

aiguës rencontrées chez l'homme, mais l'inoculation du sang est encore négative sauf cependant dans le cas de leucémie des poules, infection mortelle, contagieuse, due à un spirochète *spirochéta gallinorum*. Cette infection s'accompagne d'une anémie intense, rapide, avec production d'une leucocytose considérable comprenant des grands mononucléaires et des myélocytes granuleux. Les inoculations de sang et de moelle ont pu reproduire ces mêmes lésions.

Dans certains cas enfin, les expérimentateurs ont pu réaliser une hyperplasie nette du tissu hématopoïétique, chez différents animaux, par l'inoculation de microbes pyogènes ou de bacilles typhiques. On sait d'ailleurs que la réaction leucocytaire qui accompagne certaines infections aiguës est parfois assez intense pour entraîner l'apparition dans le sang d'hématies nucléées et même de myélocytes. Dans la variole, la leucocytose réactionnaire est quelquefois une véritable myélocytose. On a rapporté aussi des faits de transformation myéloïde de la rate chez des cobayes tuberculisés.

Ces faits semblent, eux aussi, donner raison aux auteurs qui considèrent les lésions sanguines et tissulaires leucémiques comme le résultat d'une leucocytose comparable à celle des maladies infectieuses. Il est vrai qu'il s'agirait alors d'une réaction particulièrement intense entraînant des modifications considérables de l'apparition hématopoïétique. De plus, l'hyperplasie se caractériserait beaucoup moins par l'exagération fonctionnelle que par la déviation de l'évolution cellulaire normale ; et c'est ce dernier caractère qui permet de rapprocher la leucémie aiguë de certaines néoplasies malignes.

Le terme de « cancer du sang » a depuis longtemps été appliqué aux leucémies. En réalité, le siège des lésions est, non dans le sang, mais dans les organes hématopoïétiques et, c'est avec plus de raison qu'on rapproche la leucémie aiguë des néoplasies de ces mêmes organes. Les sarcomes lymphoïdes, et les sarcomes médullaires en particulier, distincts des tumeurs de la charpente osseuse, se présentent comme des néoplasies envahissantes, dans lesquelles on découvre des amas cellulaires formés de cellules rondes à protoplasme non granuleux plus ou moins basophile, et parfois, de véritables myélocytes granuleux et des myéloblastes. Des lésions ganglionnaires et spléniques de même apparence pourront

être rencontrées. Mais les signes hématologiques ne révèlent qu'une anémie et une polynucléose sans caractères particuliers. Dans le chlorome, cependant, on note la présence de tumeurs dont la structure histologique rappelle celle des sarcomes lymphoïdes et des myélomes ; d'autre part, on retrouve dans le sang des cellules sanguines présentant l'apparence de la cellule indifférenciée. Cette maladie pourrait donc être considérée comme une affection sarcomateuse capable de mettre en circulation dans le sang ces cellules néoplasiques. Par ces caractères le chlorome serait donc intermédiaire entre les sarcomatoses et la leucémie aiguë.

Toutefois, les néoplasies vraies ne donnent pas l'hyperleucocytose caractéristique de la leucémie aiguë. Elles sont primitivement limitées et non diffuses d'emblée à tout le système hématopoïétique, comme les hyperplasies leucémiques. Elles ont de plus tendance à former des tumeurs distinctes du tissu hématopoïétique originaire ; elles présentent un caractère destructif marqué. Les lésions de la leucémie aiguë, moins envahissantes, moins destructives, plus diffuses, semblent vraiment plus voisines de l'hyperplasie que de la néoplasie.

En résumé la leucémie aiguë présente des caractères qui, d'une part, semblent rendre probable sa nature infectieuse et, d'autre part, la rapprochent singulièrement, par certains côtés, des néoplasies sarcomateuses. Y a-t-il antithèse absolue entre ces deux conceptions ? Nullement, car, ainsi que le fait remarquer Jolly : on rangeait autrefois, dans le groupe des tumeurs, des néoplasies dont la nature parasitaire a été démontrée depuis (tuberculose, syphilis, actimomycose...). Des recherches récentes permettent de soupçonner la nature infectieuse de certains sarcomes. Ainsi, même si on place la leucémie aiguë dans le groupe des néoplasies, sa vraie nature n'en reste pas moins à rechercher et les faits qui semblent lui assigner une origine d'ordre infectieux, sont assez nombreux et assez importants pour qu'on leur accorde quelque valeur.

Quoi qu'il en soit, l'accord est loin d'être fait et on ne peut, à l'heure actuelle, classer exactement la leucémie aiguë dans son cadre nosologique. Ces discussions théoriques n'en font pas moins ressortir l'intérêt qui s'attache à l'étude des leucémies aiguës en raison même de la place qu'elles occupent parmi les autres groupes pathologiques.

DIAGNOSTIC

Les aspects cliniques si variés de la leucémie aiguë, l'absence de spécificité de chacun de ses symptômes, permettent de prévoir qu'un diagnostic purement clinique n'est pas sans présenter de sérieuses difficultés. Il paraît *à priori* plus simple de s'adresser aux signes hématologiques dont les caractères sont de nature à nous renseigner avec plus de précision. Il est certain que, pratiquement, nombreux sont les cas où l'examen d'une plaque de sang a seul conduit à un diagnostic jusqu'alors insoupçonné. Mais, le plus souvent, si l'on fait appel à l'examen hématologique, c'est parce que les signes cliniques permettaient déjà de penser à la possibilité d'une leucémie aiguë. « On pourrait dire » écrit Aubertin, « du diagnostic de cette affection, qu'il est à la fois très facile et très difficile : très facile parce qu'il suffit d'y penser... ; très difficile parce que justement il faut y penser... »

Ce sont les données cliniques qui nous permettent d'y penser et la nécessité d'un diagnostic clinique s'impose à nous malgré les difficultés qu'il présente. L'examen hématologique auquel on aura ensuite recours en sera le contrôle toujours nécessaire ; mais n'oublions pas qu'il peut lui aussi présenter certaines difficultés d'interprétation. Enfin un diagnostic anatomo pathologique doit être mis en œuvre dans les milieux où l'on dispose du laboratoire, car il existe plusieurs observations de leucémies aiguës méconnues du vivant du malade et identifiées seulement par l'examen microscopique des pièces anatomiques.

Diagnostic clinique. — Cliniquement, nous l'avons vu, la leucémie aiguë se présente comme une affection aiguë et fébrile, avec anémie, mais dont le caractère dominant est marqué par un ou plusieurs des symptômes suivants : hémorragies, lésions buccales et pharyngées, lésions des organes

hématopoïétiques. Toutes les affections où l'un des symptômes précités occupera une place importante, pourra donc prêter à confusion et nous devons chercher à distinguer la leucémie aiguë des principales maladies qui présentent des hémorragies, des lésions buccales ou angineuses, des signes de réaction des organes hématopoïétiques :

1° *Hémorragies.* — Les hémorragies dues au processus leucémique sont tantôt et le plus souvent multiples, tantôt uniques, localisées, électives pour ainsi dire. Dans le premier cas, l'affection se résume à des hémorragies variées, en général diffuses, répétées, et rebelles, s'accompagnant de fièvre, et d'anémie caractérisée. Un tel tableau symptomatique se rencontre au cours d'affections variées : les septicémies hémorragiques, les purpuras infectieux hémorragiques, certains syndromes anémiques enfin, sont susceptibles de le réaliser, ainsi que le scorbut.

La plupart des septicémies peuvent revêtir l'allure hémorragique : streptococcie, affection puerpérale, scarlatine, granulie, fièvre typhoïde, et surtout variole, pneumococcie et méningococcie. Mais ces infections s'accompagnent alors d'un véritable état typhique avec délire n'existant pas dans la leucémie aiguë. Elles s'en différencient encore par leurs accès fébriles importants avec frissons et sueurs profuses, par la présence fréquente de collections purulentes, par la constatation dans bien des cas d'une hémoculture positive. Dans les cas douteux, l'examen hématologique ne décèlera au cours de ces septicémies qu'une hyperleucocytose banale avec polynucléose. La spirochétose ictéro-hémorragique peut également prêter à confusion, lorsque l'ictère manque. Sicard, Roger et Kindberg, ont en effet publié l'observation d'un malade atteint de leucémie aiguë, qui présenta des spirochètes dans l'urine, le rein, et le foie, et chez lequel un sérodiagnostic de Martin et Pettit fut positif.

Très voisin de la leucémie aiguë, au point de vue clinique, le groupe des purpuras infectieux hémorragiques ne s'en différencie que par quelques nuances : l'anémie y est généralement moins intense, la pâleur moins accusée et les lésions angineuses sont exceptionnelles. Les hémorragies sont surtout cutanées, pétéchiales ou ecchymotiques et intéressent moins souvent les muqueuses. Mais les vrais caractères dis-

tinctifs seront donnés par la formule cytologique sanguine qui est une polynucléose et par l'examen bactériologique, l'hémoculture étant souvent positive au cours des syndromes purpuriques.

Dans certains cas, des syndromes anémiques avec hémorragies et, tout particulièrement l'anémie pernicieuse progressive, se manifestent par un ensemble de signes cliniques pouvant d'autant plus rappeler la leucémie que, dans quelques cas, rares il est vrai, on a vu apparaître dans le sang de grands lymphocytes basophiles très voisins de la cellule indifférenciée ; mais en général, il y a, soit myélocytose, soit leucopénie avec mononucléose relative et, d'autre part, l'évolution même de la maladie, composée de poussées successives que séparent des rémissions nettes, permettra sa distinction.

L'évolution très aiguë de certaines anémies aplastiques et leur tendance hémorragique leur donnent un aspect clinique très voisin de celui de la leucémie aiguë. La formule cytologique révèle, dans ce cas, une diminution considérable du nombre des hématies et une leucopénie avec mononucléose importante (90 %). Cette inversion de la formule leucocytaire rappelle la formule sanguine leucémique. Dans certains cas, cette mononucléose est constituée par des cellules à protoplasma basophile, myéloblastes, analogues aux cellules souches leucémiques. On conçoit ainsi la difficulté extrême d'une distinction clinique et hématologique entre ces formes d'anémie aplastique et une leucémie aiguë à type leucopénique. Il peut exister entre ces deux affections une ressemblance telle qu'il devienne alors difficile de classer certains cas cliniques, dans l'une ou l'autre de ces catégories.

Le scorbut présente de nombreux points communs avec la leucémie aiguë : période de début avec affaiblissement et asthénie, plus tard hémorragies et stomatite. D'ailleurs on a distingué une forme pseudo-scorbutique de leucémie aiguë. Mais le scorbut, maladie épidémique, est extrêmement rare dans nos régions ; il s'accompagne en outre de lésions osseuses et ne présente aucun signe de réaction des organes hématopoïétiques. Sa formule cytologique enfin ne comporte que des modifications minimes : leucocytose à peine marquée ou même hypoleucocytose.

Lorsque les hémorragies sont localisées, la difficulté est

d'autant plus grande que les symptômes coexistants sont moins accusés. On comprend qu'il soit difficile de rapporter à une leucémie aiguë une épistaxis, une métrorragie, une hématurie ou encore une hémorragie cérébrale ou méningée comme dans les cas de Fabian et de Sabrazès. Ce sont alors les signes concomitants : fièvre, anémie, pâleur du teint, splénomégalie discrète, angine légère, et l'absence de lésions locales expliquant ces hémorragies, qui conduiront un médecin averti à de plus complètes investigations. L'examen de sang sera alors pratiqué et permettra le diagnostic.

2° *Syndromes bucco-pharyngés.* — Ce syndrome, si souvent rencontré au cours de la leucémie aiguë, constitue l'une des causes d'erreur les plus fréquentes dans le diagnostic de cette affection. L'angine surtout a souvent prêté à confusion avec l'angine de Vincent et surtout avec l'angine diphtérique.

L'angine diphtérique maligne peut en effet simuler l'angine à débris sphacéliques de la leucémie aiguë. Néanmoins elle ne donne pas cet aspect à la fois gangréneux et hémorragique des amygdales et des gencives. Le sphacèle y est moins intense, les parois de la bouche ne sont pas tapissées de fuliginosités sanguines. L'absence d'hémorragie, de signes de réaction des organes hématopoïétiques et les examens de laboratoire enfin, doivent permettre d'éviter toute erreur. Mais en présence d'un examen bactériologique négatif on devra se rappeler les conseils d'Aubertin : « dans toute angine maligne, gangréneuse, et accompagnée de phénomènes hémorragiques, un examen de sang devrait être pratiqué, sinon en même temps que l'examen bactériologique de l'exsudat, du moins dans les cas où cet examen aura été négatif ».

L'angine ulcéro-membraneuse peut également prêter à confusion, d'autant que les lésions ulcéreuses de la leucémie aiguë présentent parfois l'association fuso-spirillaire ; cette dernière parasitant souvent toute ulcération pharyngée, amygdalienne ou buccale. Aussi trouve-t-on plusieurs observations de malades traités pour angine de Vincent bactériologiquement confirmée, que l'évolution ultérieure de l'affection a classés comme leucémiques. L'absence des autres symptômes de leucémie, la conservation relative de l'état général au cours de l'angine ulcéro-membraneuse, son unila-

téralité fréquente, sont autant de symptômes qui permettront presque toujours d'éliminer la leucémie aiguë.

Les stomatites ulcéro-membraneuses, à association fuso-spirillaire et les stomatites gangréneuses (Noma) donnent des lésions semblables aux lésions leucémiques aiguës. C'est encore l'étude des signes généraux et des autres symptômes concomitants qui pourra éveiller l'attention du médecin et le porter à pratiquer un examen hématologique s'il peut y avoir doute.

3° *Signes de réaction des organes hématopoïétiques.* — Les affections pouvant simuler, dans certains cas, la leucémie aiguë, par des symptômes de participation des organes hématopoïétiques au processus morbide, se résument aux leucémies chroniques et au chlorome.

La leucémie lymphoïde, dans sa forme typique, ne peut prêter à confusion. Cependant le diagnostic peut être hésitant dans quelques cas particuliers, signalés par Aubertin :

a) Lorsqu'il survient une poussée fébrile, hémorragique, au cours d'une leucémie lymphoïde. Une telle évolution n'est pas fréquente et l'examen de sang montre l'absence de cellules indifférenciées ; l'état antérieur du malade, d'autre part, permet le diagnostic.

b) Lorsqu'une infection secondaire vient se surajouter à la leucémie lymphoïde, amenant une diminution des adénopathies et de la leucocytose, avec augmentation relative du nombre des polynucléaires. Bien que ces changements cliniques et hématologiques rapprochent la leucémie lymphoïde d'une leucémie aiguë, ils sont loin cependant de pouvoir en imposer à un examen attentif.

c) Lorsqu'on se trouve en présence d'une leucémie aiguë à forme lymphoïde. Mais, en général, les caractères en sont assez nets pour qu'on la classe immédiatement comme leucémie aiguë.

Pour les leucémies myéloïdes, il en est de même. Ici encore un cas typique avec sa splénomégalie considérable et son évolution chronique ne doit pas être une cause d'erreur. Le diagnostic sera plus épineux :

a) Lorsqu'une leucémie myéloïde se transforme en leucémie aiguë à myéloblastes. L'apparition de myéloblastes basophiles, jointe à une évolution qui, brusquement prend

un caractère aigu, fébrile et s'accompagne d'hémorragies, montre clairement qu'on se trouve en présence d'une véritable leucémie aiguë. C'est la connaissance de l'état antérieur du malade qui permettra d'en préciser l'origine.

b) Lorsque la leucémie myéloïde évolue rapidement en s'accompagnant d'hémorragies. Mais dans ce cas, la formule cytologique reste celle de la leucémie chronique et l'évolution, malgré sa rapidité, ne présente pas les caractères d'acuité et d'intensité qui caractérisent la leucémie aiguë.

c) Lorsqu'on se trouve en présence d'une leucémie aiguë à forme myéloïde. Cette forme est rare et, malgré la proportion élevée de myélocytes granuleux trouvée dans le sang, la présence de cellules primordiales et le tableau clinique permettent de la reconnaître.

Le chlorome d'Aran est une affection exceptionnelle. Son anémie intense, des phénomènes hémorragiques, une augmentation modérée du volume des ganglions et parfois de la rate, le rapprochent de la leucémie aiguë, ainsi que sa formule cytologique qui comporte une leucocytose modérée avec myélocytose et présence de cellules primordiales. Certains symptômes, qui lui sont propres, vont permettre sa distinction : son évolution est plus lente, et s'accompagne de la production de petites tumeurs périostées siégeant sur le crâne. En outre on voit souvent se produire une exophtalmie uni ou bilatérale ainsi que des paralysies des nerfs moteurs de l'œil, conséquences de tumeurs intra-orbitaires.

Il existe enfin certains cas de leucémie aiguë où un examen clinique attentif ne révèle la présence d'aucun des symptômes cardinaux que nous venons de signaler. Le tableau symptomatique est celui d'une affection dont l'évolution aiguë et fébrile, accompagnée d'une anémie marquée, est assez rapidement fatale. Ces cas frustes restent les plus difficiles à diagnostiquer. Ils peuvent simuler les grandes infections telles que fièvre typhoïde, endocardite maligne, granulie (Obs. n° 13). En l'absence de tout signe clinique révélateur l'examen de sang seul, fera le diagnostic, si on pense à lui faire appel. Parfois aussi ce diagnostic ne sera posé que par l'examen histologique, après une autopsie qui n'aura par elle-même rien révélé.

Mais, nous y insistons, dans le plus grand nombre des cas,

le syndrome clinique est assez net pour permettre le diagnostic de leucémie aiguë, après étude attentive de tous les symptômes. On doit toujours s'attacher à le rechercher ainsi, avant d'avoir recours à l'examen hématologique.

Diagnostic hématologique. — L'importance des signes hématologiques dans la leucémie aiguë permet de comprendre l'intérêt capital de leurs constatations, en vue du diagnostic, de l'affection. Cette recherche est nécessaire dans tous les cas où l'on peut soupçonner la possibilité d'une leucémie. Elle est d'une technique simple et son interprétation est en général facile.

Ce diagnostic hématologique n'est, à vrai dire, qu'un diagnostic cytologique : les caractères physiques, chimiques et bactériologiques du sang total ou du plasma, ne fournissent en effet aucune donnée assez précise, ni assez constante pour pouvoir être utilisée en vue du diagnostic. Leur constatation peut, tout au plus, mettre sur la voie.

Pour pouvoir diagnostiquer la leucémie aiguë par l'examen du sang, deux ordres de recherches sont habituellement pratiqués ; l'un est quantitatif : il consiste dans la numération des globules sanguins. L'autre est qualitatif : il interprète les caractères morphologiques des cellules sanguines, permettant ainsi l'établissement de la formule cytologique. Seul ce dernier examen est nécessaire ; la numération ne présente qu'un intérêt secondaire et nous voyons de nombreux auteurs étrangers s'en dispenser aujourd'hui. Elle donne cependant des renseignements utiles, tant au point de vue du pronostic qu'au point de vue du diagnostic.

1° *Numération.* — Sa technique est celle de toute numération faite à l'hématimètre ; nous en avons déjà exposé les résultats dans un chapitre précédent. Rappelons seulement que l'on trouvera une diminution du nombre des hématies (3.000.000 ou moins) et une augmentation parfois considérable du nombre des leucocytes (200.000 ou 300.000 par exemple). Dans un tiers des cas au contraire, le chiffre leucocytaire sera voisin de la normale (16.400, Obs. 1) ou même nettement inférieur (5.000 leucocytes au millimètre cube) dans les formes leucopéniques. On voit qu'aucun des caractères trouvés par la numération n'est assez particulier pour permettre le diagnostic. Ces caractères peuvent seulement

renseigner sur l'évolution de la maladie lorsqu'on multiplie les examens.

2° *Formule cytologique.* — Cet examen qualitatif est nécessaire et suffisant pour pouvoir porter le diagnostic de leucémie aiguë. L'établissement de la formule cytologique se fait par l'examen microscopique de lames de sang obtenues par la technique ordinaire et colorées ensuite. Diverses méthodes de coloration sont employées dans le but de mieux différencier, par leurs affinités tinctoriales spéciales, les cellules entre elles, ou les divers éléments qui entrent dans la constitution d'une même cellule. Il est capital d'avoir de bonnes colorations. Les anciens modes ne mettaient pas assez en relief la propriété basophile du protoplasma, caractère si important dans la leucémie aiguë. Les méthodes actuelles de coloration permettent, par l'emploi du bleu de Unna sa mise en valeur. Une des meilleures est celle qui résulte de l'emploi successif des liquides de Giemsa et de May-Grünwald. Voici la technique, d'ailleurs classique, que nous avons employée et qui nous a toujours donné de bons résultats :

La lame de sang, desséchée mais non fixée, est placée dans une boîte de Pétri. On répartit à sa surface quinze gouttes de liquide de May-Grünwald ; on couvre, et on laisse agir trois minutes. On ajoute ensuite quinze gouttes d'eau distillée neutre ; trois minutes après, on jette le colorant et on plonge la lame, pendant vingt minutes, dans une solution obtenue en diluant une goutte de colorant de Giemsa (R. A. L.) par centimètre cube d'eau distillée. On lave ensuite rapidement et on examine à l'immersion.

Par cette méthode de coloration les hématies, éosinophiles, prennent une teinte rose orangé sur laquelle le noyau des hématies nucléées fait une tache presque noire. Les protoplasmes très basophiles, apparaissent d'un bleu intense. Les éléments neutrophiles sont violacés. Les noyaux des leucocytes, qui sont métachromatiques, sont colorés en rouge violacé. Les granulations des éléments de la série myéloïde apparaissent nettement sous forme de grains bleus, violacés ou rouges, suivant qu'il s'agit de granulations basophiles, neutrophiles ou éosinophiles. Grâce à ces colorations, la différenciation des divers éléments peut se faire rapidement et l'établissement de la formule cytologique est en général

facile. La constatation, en proportion notable (50 à 95 %) de cellules indifférenciées suffit pour porter le diagnostic : cette cellule se présente comme un leucocyte de grande taille (15 μ de diamètre) contenant un gros noyau assez régulièrement arrondi, d'une teinte violette peu accusée et renfermant deux ou trois nucléoles plus claires. Autour de ce noyau se trouve une mince couronne protoplasmique de teinte bleu foncé, ne renfermant aucune granulation.

Enfin à côté de cet élément typique, on rencontrera les diverses autres formes leucocytaires anormales et normales qui l'accompagnent, en plus ou moins grand nombre ; elles sont en général faciles à identifier grâce à la coloration qui met en relief leurs caractères morphologiques : myélocytes granuleux plus ou moins évolués, lymphocytes, polynucléaires et mononucléaires. On établira alors le rapport numérique entre ces divers éléments et l'on aura ainsi la formule cytologique caractéristique du sang examiné. Malgré la présence de formes de transition, rendant parfois malaisé le pourcentage exact, les caractères leucocytaires sont le plus souvent assez nets pour rendre facile l'établissement de cette formule, dans les cas typiques. En dehors de cette forme typique, la plus fréquente, on pourra distinguer les autres formes hématologiques de leucémie aiguë : la leucémie aiguë à forme myéloïdë et celle à forme lymphoïde. Dans la première nous trouvons une proportion élevée de myélocytes neutrophiles avec présence de formes de transition entre ces derniers et la cellule indifférenciée. Les hématies nucléées y sont en proportion relativement élevée, les cellules indifférenciées en nombre moindre que dans la leucémie aiguë typique. En un mot, on voit que cette forme se distingue par l'abondance relative d'éléments leucocytaires appartenant à la série myéloïde, granuleuse.

La leucémie aiguë à forme lymphoïde, au contraire, sera caractérisée par la présence, en proportion notable, de cellules présentant les caractères de la série lymphoïde, à côté des cellules indifférenciées.

Enfin certains syndromes autres que les leucémies, peuvent donner une formule hématologique, qui dans quelques cas seulement, pourra rendre difficile le diagnostic hématologique. Nous avons déjà signalé en effet la présence, dans

certaines anémies aplastiques, d'une formule cytologique avec mononucléose importante formée de myéloblastes basophiles très voisins de la cellule indifférenciée. C'est là un cas exceptionnel sur lequel nous ne reviendrons pas. Le diagnostic différentiel en est particulièrement difficile.

Diagnostic anatomique. — Le diagnostic anatomo-pathologique n'est pas sans présenter un réel intérêt puisque, dans un cas rapporté par Aubertin, (Obs. nº 13) c'est l'examen des coupes qui permit le diagnostic de leucémie aiguë et infirma celui de granulie qui avait été porté pendant la maladie. Une évolution clinique atypique peut faire penser à toute autre maladie et la mort survenir avant tout examen de sang. Dans ces cas, il sera en général assez aisé de faire le diagnostic par l'examen microscopique des coupes d'organes ainsi que des frottis. Aubertin conseille d'examiner d'abord les organes non hématopoïétiques tels que reins, cœur et foie. On trouvera alors les capillaires bourrées de leucocytes et des infiltrations leucocytaires extra-vasculaires. Il ne restera qu'à identifier les leucocytes ainsi rencontrés pour permettre le diagnostic de leucémie chronique ou celui de leucémie aiguë.

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Le pronostic de la leucémie aiguë, quelle que soit la forme envisagée, est toujours le même. Il est fatal à brève échéance. On doit craindre une évolution d'autant plus rapide que l'hypoglobulie est plus prononcée (Achard) ; une diminution progressive du nombre des hématies et l'apparition d'infections secondaires permettent de prévoir une mort très proche.

Le traitement de la leucémie aiguë est, jusqu'à présent, purement symptomatique ; c'est dire qu'il est illusoire. Les principaux moyens thérapeutiques employés, avec une réelle efficacité, dans les formes chroniques, se montrent impuissants contre la leucémie aiguë. La radiothérapie est inefficace et ne permet aucune rémission. L'administration de benzol s'est également montrée dépourvue de toute action sur l'évolution de la maladie. Seule la découverte de l'agent étiologique peut permettre d'espérer la mise en œuvre d'un traitement véritable dirigé contre la nature même du processus leucémique. Jusqu'ici, en face d'une leucémie aiguë, notre rôle thérapeutique se borne à lutter, par les moyens habituels, contre la tendance hémorragique et les diverses lésions de stomatite et d'angine. On doit surtout essayer de remédier à l'atteinte profonde de l'état général. Mais l'acuité des symptômes et la rapidité de l'évolution rendent vaines toutes les tentatives thérapeutiques.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I (inédite)

Personnelle en collaboration avec M. le Professeur Denéchau.

M. D... forgeron, âgé de 26 ans, a toujours joui d'une excellente santé. On ne relève rien d'intéressant dans ses antécédents héréditaires. Lui-même n'a pas eu de maladies dans l'enfance. Mobilisé en 1917, il accomplit son service militaire pendant la guerre, sans aucun incident. Pendant un séjour en Italie, il aurait eu trois ou quatre accès fébriles suivis chacun d'un ou de deux jours de malaise général. Démobilisé en 1919, il a repris son métier de forgeron et s'est marié en 1920. Sa femme paraît alors en bonne santé, bien qu'elle ait été soignée antérieurement pour tuberculose pulmonaire. Elle ne tousse plus, ne crache pas, n'a eu ni enfant ni fausse-couche.

Le 13 mai 1922, au cours de son travail, D... s'écrase accidentellement le gros orteil droit ; la cicatrisation s'opère lentement, en deux mois environ. C'est au cours du mois de juillet de la même année que D... commence, pour la première fois, à sentir ses forces décroître. Il continue à travailler, mais avec moins d'ardeur et se sent souvent fatigué à la fin de la journée.

Le 16 novembre 1922, une brûlure accidentelle au poignet droit l'oblige à interrompre tout travail. Malgré ce repos, ses forces continuent à diminuer progressivement ; il perd l'appétit, se plaint de douleurs épigastriques et abdominales survenant trois heures environ après les repas et accompagnées de selles diarrhéiques. Il présente en outre une céphalée légère, quelques vertiges et s'essoufle facilement.

Le 5 décembre, on note, outre les symptômes précédents,

la présence d'une anémie encore peu accusée, et d'une angine rouge légère avec un peu de température (38°,5). Le malade présente encore un souffle extra-cardiaque à la pointe et du tympanisme abdominal. La pression au Pachon est de 13 maxima, 7, 5 minima. Pendant tout le mois de décembre les symptômes augmentent rapidement d'intensité : la pâleur devient extrême, l'affaiblissement considérable et le malade se décide, sur les conseils de son médecin, à entrer à l'Hôtel-Dieu d'Angers, dans le service de clinique médicale, le 8 janvier 1923.

On remarque, à son entrée, qu'il ne paraît pas avoir maigri. Sa constitution robuste et sa forte musculature contrastent vivement avec la sensation de faiblesse extrême qu'il accuse et la pâleur blafarde, presque verdâtre, de ses téguments. Le teint est cireux, les yeux sont cernés ; quelques plaques de pigmentation brunâtre sont notées au niveau des tempes. La fièvre à maximum vespéral oscille autour de 39° ; les vomissements sont fréquents. Le malade se plaint surtout de céphalée et d'essoufflement ; il présente une polypnée marquée (28 respirations à la minute). Le pouls, un peu vibrant, bat à 112. La pression au Pachon est de 14 maxima et de 5 minima. L'auscultation ne montre rien d'anormal du côté de l'appareil respiratoire. Au cœur on note un léger souffle extra-cardiaque dans la région de la pointe. Le volume du foie est normal ; la rate n'est pas sentie mais paraît augmentée de volume : elle est percutable sur quatre travers de doigt environ dans tous les sens. On ne constate pas d'adénopathie. Le système nerveux est intact. On ne trouve rien d'anormal du côté de l'appareil génito-urinaire.

Un examen de sang, pratiqué vingt-quatre heures après l'entrée du malade à l'hôpital donne les résultats suivants :

Réaction de Wassermann négative.
Résistance globulaire : 0,6
Numération . . . 3.112.000 hématies
— . . . . . 16.400 leucocytes

Pourcentage.

Cellules indifférenciées	72
Lymphocytes	20
Myélocytes	4
Polynucléaires	2
Hématies nucléées	2

Les cellules indifférenciées sont facilement identifiables : leur gros noyau, peu coloré, présente des nucléoles et est entouré d'une couronne protoplasmique mince, homogène et fortement colorée en bleu foncé (coloration May-Grünwald et Giemsa). Les cellules sont presque toutes de grandes cellules mesurant environ 20 μ de diamètre. Le diagnostic de leucémie aiguë s'impose donc.

Le 11 janvier, le malade se plaint de dysphagie ; on note la présence d'une angine rouge avec un très léger exsudat blanchâtre au niveau des cryptes amygdaliennes. La réaction ganglionnaire est à peine marquée.

Les jours suivants l'état général s'aggrave rapidement. Le 16 janvier la température atteint 40° puis 41°. La dysphagie est considérable ; le malade a la bouche ouverte ; sa respiration est bruyante. Les amygdales et la luette sont tuméfiées et recouvertes de fausses membranes blanchâtres d'aspect nettement diphtérique. L'haleine est horriblement fétide. Les ganglions sous-maxillaires sont légèrement augmentés de volume et douloureux à la pression. Au cours de la journée quelques épistaxis surviennent, peu importantes.

Le 17 janvier la température atteint encore 41° le soir, le pouls est à 160. La respiration, très embarrassée, devient de plus en plus bruyante. Le voile du palais, les amygdales, la luette sont tapissés de fausses membranes qui deviennent sphacéliques. Un léger suintement sanguin recouvre la langue et les lèvres d'un enduit noirâtre. Le malade, qui jusqu'alors avait gardé toute sa lucidité, commence à délirer vers le soir. L'interne de garde, appelé auprès de lui, et frappé par l'aspect diphtéroïde des fausses membranes, fait d'urgence une injection de sérum anti-diphtérique (intraveineuse et intramusculaire). Les symptômes continuent à s'aggraver dans la

nuit. Le malade, qui n'a plus aucune connaissance, meurt le lendemain matin.

A l'autopsie on constate que les fausses membranes étaient surtout très épaisses à la partie postérieure des amygdales. On note un œdème marqué des cartilages arythénoïdes et du repli arythéno-épiglottique, surtout à gauche, avec fausses membranes obstruant le ventricule laryngé de ce côté. Les ganglions inter-trachéo-bronchiques sont augmentés de volume.

Le foie pèse 2.480 grammes, il paraît dur ; sa coloration est normale. La rate (170 grammes) présente son apparence habituelle, elle n'est pas diffluente. Les capsules surrénales sont normales. Les reins sont pâles et se décortiquent facilement. Les poumons sont normaux, un peu congestionnés vers leur base. On ne note rien d'anormal au cœur, ni au péricarde.

L'autopsie permet de constater en outre la conservation parfaite de la surcharge graisseuse, tant viscérale que sous-cutanée, du sujet.

En résumé, leucémie aiguë caractérisée, cliniquement par sa forme angineuse, hématologiquement par une formule cytologique typique, mais avec faible leucocytose.

OBSERVATION II

Dr Denéchau et Dr Gaugain

Dr B... 42 ans, présentant une hérédité néoplasique impressionnante : son grand-père maternel, sa mère, une de ses sœurs, sont morts de néoplasmes, ainsi qu'une tante et une cousine. Une autre est vivante, âgée de 46 ans, en bonne santé. Personnellement, il a eu, à l'âge de 18 ans, une appendicite avec abcès sous-hépatique, et à 38 ans, une paratyphoïde. Il est marié, de vie réglée, sans spécificité connue.

Les premiers troubles que l'on relève chez lui remontent au mois de février 1921, près de quinze mois avant les accidents ultimes. Il aurait alors maigri et laisserait écouler, la nuit, une salive rosée. Les troubles caractérisés pourtant, ne

sont guère notés qu'au mois de septembre suivant. A ce moment, il saigne des gencives lorsqu'il se lave les dents ; les moindres coupures de rasoir saignent pendant une demi-heure. Quelques semaines plus tard ses selles deviennent fréquentes et fétides. En janvier 1922, il maigrit de plus en plus ; son caractère change, devient triste. Il se sent surtout fatigué, il a de la dyspnée d'effort ; son facies devient extrêmement pâle, ses muqueuses se décolorent. Il continue pourtant sa vie médicale jusqu'à la fin d'avril où, souffrant des reins, se plaignant d'une asthénie intense, il doit se coucher chaque après-midi après ses consultations.

C'est le 1er mai qu'il marque une fatigue extrême, tousse, constate des troubles visuels très spéciaux, rappelant la xanthopsie ; il a des sueurs et doit s'aliter, mais il se lève quelques heures encore pour ses consultations. Le 5 mai, des épistaxis surviennent ; puis apparaissent sur la main et l'avant-bras droits deux larges plaques ecchymotiques qui augmentent rapidement, sont douloureuses et ressemblent à de véritables phlyctènes sanglantes. Sa vue baisse rapidement. L'examen du fond d'œil montre qu'il s'agit d'hémorragies rétiniennes. Un purpura discret se montre sur les deux bras. A ce moment (8 mai) il est couché, presque amaurotique, d'une pâleur de cire, les paupières tuméfiées et les conjonctives rouges, ecchymotiques. Il a la bouche ouverte ; les gencives extrêmement tuméfiées et noirâtres laissent échapper un sang plus ou moins coagulé, à odeur sphacélique. La langue, le voile du palais, les amygdales sont tapissés d'un magma noir. La main droite et l'avant-bras présentent les plaques ecchymotiques sus-indiquées. Il a une diarrhée abondante, noire, d'une fétidité repoussante. Son ventre est ballonné, couvert d'ecchymoses ; les cuisses, où l'on a pratiqué des piqûres, sont également ecchymotiques. L'examen pourtant ne montre pas de ganglions. La rate, percutable sur quatre travers de doigt, n'est pas sentie. Le foie déborde de deux travers de doigt le rebord costal et ne peut être palpé. On note de la tachycardie sans souffles cardiaques. La pression artérielle est extrêmement basse : maxima, 8, minima 5. La température rectale atteint 38°, 3. L'intelligence est intacte.

Le lendemain, tous les symptômes s'aggravent. L'examen du sang, alors pratiqué, donne un Wassermann négatif, un

ensemencement négatif, mais une diminution réelle des globules rouges qui sont au nombre de 2. 900.000 par millimètre cube, avec une énorme quantité de globules blancs, 228.000 Le pourcentage exact, alors effectué par le Dr Papin, n'a pu être retrouvé. Mais il fut noté la présence de 55 % de larges cellules à noyau clair, à protoplasma très colorable, donnant les caractères typiques de la cellule indifférenciée.

Le diagnostic de leucémie aiguë s'impose. Tous les traitements mis en œuvre ayant échoué, on tente une irradiation de la rate qui fatigue extrêmement le malade et est suivie d'une hémorragie intestinale considérable quelques heures après. Le 12 mai, soit sept jours après le début des accidents aigus, les hémorragies fusent de toutes parts, du nez, de la bouche, du tube digestif. La dyspnée et l'agitation sont extrêmes malgré la lucidité qui reste complète presque jusqu'à la mort, survenue dans la soirée. Le Dr Aubertin mandé, ne peut arriver assez tôt. Il examine les plaques de sang et confirme le diagnostic porté de leucémie aiguë à forme hémorragique.

OBSERVATION III (inédite)

Dr D. Denéchau et Dr Anis.

Mme S... âgée de 51 ans, ne présente rien de notable dans ses antécédents héréditaires, ni au cours de son enfance. Elle a eu cinq enfants, ses accouchements ont été normaux sauf le dernier survenu à l'âge de 33 ans, et qui s'est accompagné d'une crise d'éclampsie.Sa santé a toujours été bonne depuis cet incident.

C'est en été, vers juillet 1922, que pour la première fois, Mme S... remarque une légère fatigue apparaissant d'abord à la fin de la journée. Cette sensation d'asthénie devient bientôt constante, augmente d'intensité et l'amène à consulter un médecin. Ce dernier constate chez la malade une albuminurie pour laquelle il presrit un régime approprié. L'albuminurie diminue bientôt, mais la malade se plaint toujours de lassitude, maigrit un peu et pâlit. Elle continue cependant à travailler jusqu'en novembre 1922. Vers le milieu de ce mois

l'affaiblissement devient en peu de temps considérable et oblige Mme S... à cesser tout travail et à s'aliter.

A ce moment la température est très irrégulière, à maximum vespéral atteignant parfois 39° et même 39°,5. La pâleur est très marquée, le teint est blafard, les conjonctives et les lèvres sont décolorées. La malade n'éprouve aucune douleur, elle se plaint seulement d'une asthénie intense rendant pénible tout mouvement. Le foie, légèrement augmenté de volume, déborde d'un travers de doigt le rebord inférieur des fausses côtes. Une splénomégalie nette est également constatée : la rate percutable sur six travers de doigts environ dans le sens vertical, laisse sentir son pôle inférieur dont le bord paraît régulier, dur, et n'est pas douloureux. On note aussi la présence de quelques ganglions cervicaux, axillaires et inguinaux légèrement hypertrophiés, durs, non douloureux, roulant sous les doigts.

A la fin du mois de novembre, des vomissements surviennent. L'anorexie est alors absolue. La malade a des crises de diarrhée. La lassitude physique et l'anémie augmentent d'intensité.

Au début de décembre, la malade a quelques épistaxis peu abondantes. Ses gencives sont œdématiées et laissent échapper un léger suintement sanguin. Quelques taches pétéchiales apparaissent sur le tronc et les membres ; l'abdomen est tympanisé ; le foie et la rate augmentent progressivement de volume ; l'adénopathie nette, reste toutefois très modérée.

Le 15 décembre, une hémorragie utérine assez importante se produit. C'est à ce moment qu'il est fait un examen de sang par M. le Dr Papin. La formule cytologique trouvée est la suivante (il n'a pas été fait de numération) :

Cellules indifférenciées	70
Myélocytes	14
Polynucléaires neutrophiles	5,5
— éosinophiles	2
Lymphocytes	1
Hématies nucléées	7,5

Les cellules indifférenciées sont des grandes cellules à caractères typiques.

A partir du milieu du mois de décembre les hémorragies utérine, nasale, gingivales se reproduisent ; la diarrhée est sanguinolente. L'état général décline très rapidement. L'administration de Benzol ne paraît être suivie d'aucune rémission et la malade meurt le 28 décembre.

En résumé, leucémie aiguë typique dont la durée a été de cinq mois environ.

OBSERVATION IV (résumée)

Waldstein 1883

Maçon de 44 ans, ne présentant rien d'intéressant dans ses antécédents. Il est pris subitement et sans cause apparente d'une anémie intense qui fait penser à l'anémie pernicieuse progressive. On note de la douleur à la pression sur le sternum et sur les côtes et une augmentation des matités splénique et hépatique. Deux semaines après le début, la température se maintient très élevée, 39°,6 le soir, avec de légères rémissions matinales. L'évolution dure environ six semaines caractérisée par ces seuls symptômes d'anémie et de fièvre. Quelques heures seulement avant la mort apparaissent des épistaxis. Un examen de sang, pratiqué trois jours avant la terminaison fatale, a montré une augmentation nette des globules blancs. L'autopsie a révélé l'hyperplasie des ganglions médiastinaux qui présentent en outre une teinte verdâtre, et celle des tissus splénique, hépatique et médullaire.

OBSERVATION V (résumée)

Apert 1898

Un homme de 36 ans, atteint d'une fatigue excessive, ne présente d'autres symptômes qu'une anémie extrême avec un peu d'œdème pré-tibial et quelques pétéchies sur les membres inférieurs. La rate, très hypertrophiée déborde les fausses côtes ; son bord est dur et lisse. Les ganglions, non trou-

vés au début de la maladie, ne tardent pas à devenir palpables et nombreux au cou, puis aux aisselles. La durée de l'affection est de six semaines environ, sans présenter de symptômes notables autres que l'asthénie et l'anémie considérables. L'examen de sang a montré un chiffre leucocytaire augmenté : 50.000 leucocytes, puis 150.000 un peu avant la mort. 90 à 95 % des leucocytes présentent l'apparence de lymphocytes dont le noyau occupe presque toute la cellule. Ce même élément est retrouvé dans la rate, la moelle osseuse et les ganglions.

OBSERVATION VI (résumée)

Bezançon et Clerc 1899

Femme de 35 ans, ayant eu un père tuberculeux. Elle-même a présenté une fièvre typhoïde, puis la scarlatine, et enfin des crise de coliques vécusilaires. Elle a eu neuf enfants. La maladie débute par une grande fatigue avec amaigrissement ; la dépression est extrême et l'anémie intense. Les téguments ont une teinte jaunâtre, bien qu'il n'y ait pas d'ictère vrai. La malade tousse et a quelques hémoptysies en dehors desquelles l'expectoration est insignifiante. L'auscultation d'ailleurs ne révèle rien aux poumons. Au cœur, on note la présence d'une léger souffle mitral à la pointe. Le foie est volumineux et douloureux, la rate, nettement augmentée de volume. Les symptômes de lassitude considérable, sans dyspnée, vont en s'intensifiant, ainsi que l'anémie. La maladie dure deux mois et demi environ et la mort survient dans l'adynamie. Aucune épistaxis, ni hémorragie quelconque n'a été notée. On a pensé à une granulie. Deux jours avant la mort l'examen du sang a donné 900.000 hématies et 80.000 leucocytes. L'autopsie et l'examen histologique confirment le résultat en montrant qu'il s'agissait bien d'une leucémie aiguë.

OBSERVATION VII (résumée)

Gilbert et Weil 1899

Malade présentant un abattement considérable et une inappétence absolue. Le teint est mat, terreux. Le foie et la rate sont légèrement augmentés de volume. L'état général est gravement atteint ; la température s'élève à 40°, les urines sont rares et albumineuses. Du côté de la bouche, la gencive est décollée de l'arcade dentaire inférieure. Sphacélée et brunâtre, elle découvre, en avant et en arrière, le collet des incisives. Sur la voûte palatine, au niveau des molaires supérieures gauches, on remarque une ulcération sanieuse, à bords réguliers, légèrement saillants. L'haleine est fétide et la salivation très abondante. Les ganglions sous-maxillaires et cervicaux sont volumineux, mais libres, sans aucune inflammation de leur atmosphère cellulaire. L'autopsie a montré, dans la suite, les lésions typiques de la leucémie aiguë.

OBSERVATION VIII (résumée)

Dennig 1900

Femme de 22 ans, dont la mère est morte tuberculeuse. Elle-même ne présente rien de notable dans ses antécédents personnels. Elle a eu un accouchement l'année précédente, l'enfant est mort depuis. La maladie débute en juin par de la pâleur. En juillet la malade se plaint de douleurs dans les jambes, quelques taches de purpura apparaissent. A la fin du mois d'août, les gencives sont tuméfiées, saignantes, ainsi que les amygdales ; la langue est enflée, l'haleine extrêmement fétide. A ce moment aucune adénopathie n'est notée ; le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume. On fait le diagnostic de scorbut.

Le mois suivant on note une légère hypertrophie hépatique et splénique, ainsi qu'une adénopathie sous-maxillaire.

Un peu plus tard surviennent quelques épistaxis. L'état général décline alors rapidement, la température atteint 39° et 40°. La mort survient six mois environ après l'apparition des premiers symptômes. L'examen de sang a donné le résultat suivant : 2.560.000 hématies et 121.000 leucocytes. La plupart de ces derniers ont un noyau pâle entouré d'un protoplasma non granuleux.

OBSERVATION IX (résumée)

Gilbert et Weil 1904

Femme de 25 ans, ne présentant rien de notable dans ses antécédents et paraissant en excellente santé. Brusquement, elle est prise d'un violent mal de gorge accompagné de fatigue, d'abattement avec anorexie absolue. Les amygdales sont très grosses et recouvertes de fausses membranes grisâtres ; la dysphagie est intense. Les ganglions cervicaux et surtout sous-angulo-maxillaires sont hypertrophiées. Des hémorragies surviennent et se répètent : épistaxis, hémorragies gingivales et gutturales. La pâleur et l'asthénie sont extrêmes. Les gencives deviennent tuméfiées et blanchâtres. Enfin apparaît un purpura qui se généralise et la malade meurt. La durée totale de l'affection n'a pas dépassé onze jours. L'examen du sang a donné les chiffres suivants : 3.200.000 hématies dont quelques hématies nucléées et 92.500 leucocytes ; 94 % de ces derniers présentent l'aspect de grands mononucléaires et sont des cellules indifférenciées.

OBSERVATION X (résumée)

Hirtz, Delamarre et Génévrier 1904.

Homme de 57 ans, alcoolique, ressent une grande lassitude, sans cause apparente, en même temps qu'il pâlit. Pendant un mois, l'asthénie et l'anémie sont les seuls symptômes constatés. Cette dernière devient extrêmement marquée, les tégu-

ments sont blafards, jaunâtres. De petites taches purpuriques apparaissent. On note bientôt la présence d'adénopathie axillaire et inguinale, puis cervicale ; les ganglions atteints sont mobiles et indolores. L'abdomen contient une petite quantité de liquide sans qu'il y ait de circulation collatérale visible. Le foie déborde les fausses côtes de 4 centimètres environ. Son bord inférieur est régulier, arrondi, non induré. La rate est hypertrophiée et légèrement douloureuse à la palpation.

Quelques jours plus tard l'état général s'aggrave : la température monte, l'anorexie devient absolue, des épistaxis se produisent, le purpura augmente. L'haleine est extrêmement fétide ; les gencives sont tuméfiées et saignent ; les lèvres sont fuligineuses, la langue est rôtie. Les selles sont nombreuses, diarrhéiques, sanglantes et très fétides. Le malade, oppressé et somnolent, ne tarde pas à devenir comateux et la mort survient ; la durée totale de l'affection ayant été de six semaines environ.

OBSERVATION XI (résumée)

Weil 1906

Garçon de 3 ans, rachitique, ayant eu la scarlatine, présente de l'amaigrissement, une anémie extrême et toussé. La gencive supérieure, tuméfiée, est transformée en un bourrelet ecchymotique ; la muqueuse paraît parsemée de bourgeons de teinte rouge foncé. Les dents sont complètement recouvertes. Les gencives prennent ensuite une teinte grisâtre d'apparence gangréneuse. L'ulcération envahit la voûte palatine. L'haleine a une odeur putride, repoussante. On remarque en outre une adénopathie des régions sous-maxillaires et parotidiennes, ainsi qu'une hypertrophie du foie et de la rate ; cette dernière est facile à palper sur trois travers de doigt au-dessous du rebord inférieur des fausses côtes. L'examen du sang donne 2.000.000 d'hématies et 412.000 leucocytes. Près de 80 % de ces derniers sont des éléments mononucléés permettant de porter le diagnostic de leucémie aiguë.

OBSERVATION XII (résumée)

Méry et Weill Halé (1910).

Garçon de 7 ans, ayant eu la rougeole à l'âge de 5 ans. Après une période de fatigue avec anémie, il fait, en novembre, une angine avec fièvre vive, céphalalgie, vomissements, diarrhée et amaigrissement notable. Les amygdales très volumineuses provoquent une dysphagie intense. L'adénopathie sous-maxillaire est nettement marquée. Cette poussée aiguë disparue, les amygdales restent grosses et, un mois et demi plus tard, on fait pratiquer l'amygdalectomie double. Celle-ci s'accompagne d'une importante hémorragie et est suivie, quarante-huit heures après, d'une reprise brusque d'accidents généraux avec température élevée et apparition d'un exsudat membraneux d'aspect diphtérique sur les amygdales, la luette et sur les piliers. L'enfant, amené à l'hôpital, est placé au pavillon des diphtéries et reçoit aussitôt une injection de sérum anti-diphtérique.

Les jours suivants la fièvre est à 39°, le pouls à 140 et faible, la voix est rauque, la dyspnée légère. On remarque la teinte blafarde, jaunâtre des téguments et la décoloration des conjonctives. L'adénopathie est nette dans les régions maxillaires, inguinales et axillaires. Le foie déborde les fausses côtes de 5 à 6 centimètres. La rate est également hypertrophiée. L'asthénie est considérable : le moindre mouvement est pénible. Les phénomènes généraux augmentent progressivement d'intensité et l'enfant meurt une semaine après son entrée à l'hôpital.

Des ensemencements faits à l'entrée à l'hôpital et les jours suivants, ainsi que l'examen direct des frottis de fausses membranes, ont seulement révélé la présence de cocci. L'examen de sang a donné 1.380.000 hématies pour 5.000 leucocytes. 82 % de ces derniers sont des éléments mononucléés. L'examen histologique vient également confirmer le diagnostic de leucémie aiguë.

OBSERVATION XIII (résumée)

Aubertin et Hébert (1910).

Femme de 35 ans, entre à la Charité pour affection fébrile indéterminée. Le premier diagnostic fait est celui de granulie. La température est à 40° le soir même, le pouls mou, petit et rapide. La céphalée est très marquée, la rate un peu augmentée de volume. Pas de taches rosées lenticulaires. L'auscultation montre au sommet droit : une respiration soufflante, expiration prolongée, avec quelques craquements. Une zone de matité correspond à ce niveau. Pas d'hémorragies.

Les jours suivants, la température reste élevée. Le huitième jour, apparaît une hyperesthésie généralisée accompagnée de douleurs au niveau de la peau; les douleurs sont spontanées ou provoquées par le moindre pincement. On pense alors à une méningite tuberculeuse, soit isolée, soit coexistant avec une granulie.

L'évolution se poursuit : il se produit une légère teinte subictérique de la peau. Dans les deux jours qui précèdent la mort, surviennent de petites épistaxis et des hémorragies gingivales.

La durée de l'affection n'a pas excédé quinze jours ; le diagnostic terminal a été : granulie à prédominance méningée avec dégénérescence terminale du foie. On n'a pas fait d'examen de sang, rien ne faisant penser à une affection des organes hématopoïétiques. L'autopsie n'a permis de trouver aucune lésion tuberculeuse. La rate volumineuse pèse 350 grammes. Le foie est gros et grisâtre. Les ganglions mésentériques sont légèrement hypertrophiés. C'est seulement l'examen histologique qui permit de faire le diagnostic de leucémie aiguë en montrant les lésions caractéristiques de cette affection, dans le foie, la rate, les ganglions et le rein.

OBSERVATION XIV (résumée)

Broussolle (1921).

Berthe B..., 15 ans, dactylographe, entre à l'hôpital le 6 décembre 1920, se plaignant d'asthénie, de dyspnée et de troubles visuels. Depuis six mois, à la suite d'une angine phlegmoneuse que l'on a dû inciser, elle présente une gêne respiratoire qui, d'abord légère, n'a pas tardé à augmenter progressivement. Elle est en outre soignée depuis six semaines pour albuminurie avec œdème malléolaire. Mise au régime lacté et au repos, elle continue cependant à se sentir de plus en plus fatiguée, maigrit, présente une anémie intense, est sujette à des palpitations. Un jour enfin elle s'aperçoit brusquement qu'elle voit très mal et entre à l'hôpital. Ses amygdales sont hypertrophiées, pâles et molles. Le pôle inférieur de la rate est accessible à la palpation. La température ne dépasse pas 38°. Un examen de sang donne les résultats suivants : 1.400.000 hématies et 580.000 leucocytes ; 91 % des leucocytes sont des cellules indifférenciées.

Les jours suivants, l'état général empire : la malade reste immobile dans son lit, évitant de parler, car le moindre effort l'épuise. Elle ne présente aucune hémorragie cutanée ou muqueuse. Deux semaines après son entrée à l'hôpital, on remarque une adénopathie nette dans les régions cervicale et axillaires. La fièvre augmente. A la fin du mois de décembre, la malade se plaint de douleurs extrêmement vives au niveau de la rate. La mort survient par affaiblissement progressif le 2 janvier 1921. Le traitement radiothérapique n'a donné aucun résultat. Quelques jours avant la mort on comptait 1.050.000 hématies et 412.000 leucocytes. Le pourcentage restait sensiblement le même ; seules les hématies nucléées étaient passées de 0,1 % à 2,5 %.

OBSERVATION XV (résumée)

Weil et Coste (1921).

M. G..., 26 ans, mécanicien, se sent fatigué vers les premiers jours d'octobre 1920. Il s'évanouit un matin en se levant. Peu après, il s'alite, présentant une anorexie absolue et des sueurs abondantes. Quelques jours après, apparaît une adénite cervicale qui augmente progressivement d'importance. Au début de novembre, il signale quelques symptômes bronchitiques fugaces, puis remarque, sur la partie inférieure des jambes, quelques taches violacées. La lassitude augmentant toujours, le malade se décide à entrer à l'hôpital le 27 décembre.

La température est alors à 38° ; quelques épistaxis abondantes surviennent alors. Les gencives saignent également, des taches purpuriques parsèment le tronc et les membres. L'adénite cervicale énorme donne l'aspect du cou proconsulaire ; les ganglions axillaires sont légèrement hypertrophiés. Un examen de sang pratiqué à la fin de décembre donne 1.225.000 hématies et 54.000 leucocytes ; 91 % de ces derniers sont des cellules indifférenciées.

Les épistaxis se répètent, abondantes, et semblent céder à l'injection intraveineuse de sang citraté. Le chiffre des hématies remonte à 2.220.000 le 17 janvier. A ce moment apparaît une dyspnée légère avec submatité aux bases. Le ventre est tympanisé et contient du liquide. La dyspnée s'accentue, la matité augmente du côté droit et une ponction exploratrice permet de retirer un liquide hémorragique dont la formule reproduit assez fidèlement celle du sang. Ce dernier présente alors (8 février) des caractères différents de ceux donnés par les premiers examens, on trouve 1.920.000 hématies, et 90.000 leucocytes, dont 62 % sont des cellules indifférenciées à côté desquelles on compte 31,5 % de lymphocytes.

Vers la fin de février, la température oscille autour de 38° et 39°. La cachexie fait des progrès rapides. Une thora-

centèse, pratiquée le 28 février, ne donne issue qu'à 250 gr. de liquide hémorragique. La mort survient le 2 mars. A l'autopsie on trouve un épanchement péritonéal de liquide citrin, assez abondant et des lésions typiques de péritonite tuberculeuse : épiploon rétracté et infiltré, nombreuses granulations sur l'intestin, le foie, la rate, masses ganglionnaires caséeuses parsemant le mésentère. Dans la cavité pleurale, on constate la présence d'une petite quantité de liquide hématique, quelques granulations sont notées sur les plèvres. Le foie est hypertrophié (1.980 grammes) ainsi que la rate (440 grammes) et ces deux organes sont parsemés de tubercules plus ou moins caséifiés. L'examen histologique enfin révèle la présence, à côté de lésions tuberculeuses, d'infiltrations leucocytaires discrètes présentant les caractères des infiltrations leucémiques.

OBSERVATION XVI (résumée)

Coyon et Lavedan (1921).

M. B..., manœuvre, 36 ans, entre à l'hôpital le 16 octobre pour asthénie, dyspnée et amaigrissement dont le début difficile à préciser semble remonter à deux mois environ. A son entrée, il a un état général déjà profondément touché. La température oscille autour de 38°. Le malade tousse et a une expectoration muco-purulente. L'auscultation ne montre qu'une inspiration rude et soufflante au sommet droit avec expiration prolongée. L'anémie est très marquée. Le foie, hypertrophié, déborde de deux travers de doigts le rebord inférieur des fausses côtes et n'est pas douloureux. La rate, également augmentée de volume, présente une matité verticale de 12 centimètres environ sur la ligne axillaire. On note une micropoly-adénopathie généralisée avec, dans la région sous-maxillaire droite, un gros ganglion dur, indolore, mobile. Le tableau clinique fait hésiter entre leucémie et tuberculose. La pression au Pachon est de 12 maxima et 5 minima. On fait un examen de sang qui montre une leucocytose considérable : 300.000 leucocytes pour 3.000.000 d'hématies.

Plus de 60 % des globules blancs sont des grands lymphocytes caractéristiques de la leucémie aiguë.

Les jours suivants, la température monte, atteint 40°. Le pouls bat à 130 pulsations à la minute. Quelques épistaxis surviennent ; une petite quantité de sang rouge pâle est mélangée aux selles. La dyspnée augmente considérablement. L'adénopathie inguinale et axillaire s'accentue. Les urines rares, foncées, albumineuses, renferment 3 à 5 grammes d'acide urique. L'état général décline avec rapidité et le malade meurt le 2 décembre, un mois et demi après son entrée à l'hôpital. Quelques jours avant la mort, le chiffre des hématies tombait à 2.000.000. Celui des leucocytes au contraire atteignait 700.000 avec 98 % de cellules indifférenciées.

CONCLUSIONS

1° La leucémie aiguë, affection étudiée de date récente, mérite d'être connue par sa fréquence relative, puisque nous pouvons en rapporter trois cas observés en quelques mois, par sa gravité toute spéciale et par les problèmes nosologiques qu'elle soulève ;

2° Cliniquement, à côté de formes frustes, que seul l'examen hématologique ou même histologique, permettra de reconnaître, elle comporte, de règle, des formes assez caractérisées pour ne pas passer inaperçues à un esprit averti ;

3° Ses signes cliniques se résument en une anémie, une asthénie intense, une température toujours irrégulière, parfois élevée et persistante, des hémorragies fréquentes, généralisées ou localisées, des lésions bucco-pharyngées, enfin une réaction des organes hématopoïétiques constante mais modérée : splénomégalie avec hépatomégalie, adénopathie peu accentuée, en général ;

4° L'évolution en est particulièrement rapide, n'excèdant guère quelques semaines. Si pourtant on recherche systématiquement les premiers symptômes, on reconnaîtra, comme nous avons pu le faire, une période prémonitoire pouvant atteindre deux à trois mois, marquée par l'anémie et l'asthénie. Les symptômes aigus, hémorragiques, ou fébriles, apparaissent-ils, la marche en est précipitée et l'issue rapidement fatale ;

5° Les notions hématologiques sont fondamentales ; et si les caractères physiques, chimiques et bactériologiques sont pratiquement sans valeur, si même l'augmentation du nombre des leucocytes peut faire défaut (forme leucopénique), la formule cytologique et la constatation d'une cellule très particulière, dite indifférenciée, constituent la base même de l'affection ;

6° Cette formule est en général la suivante : présence de mononucléaires, constituant de 50 à 98 % des éléments blancs circulants ; diminution relative considérable des poly-

nucléaires, allant jusqu'à leur disparition. Ces mononucléaires sont volumineux, formés d'une mince couche de protoplasma non granuleux, très basophile, entourant un gros noyau nucléolé et particulièrement peu colorable. C'est l'élément initial d'où dérivent toutes cellules sanguines. Par ses caractères biologiques et morphologiques, il apparaît vraiment indifférencié ;

7° L'étude histologique des lésions montrera une hyperplasie des divers tissus hématopoïétiques, se traduisant par la présence d'infiltrations leucocytaires périvasculaires avec prédominance de cellules indifférenciées. Dans certaines formes, particulièrement frustes, seul cet examen histologique a permis d'établir le diagnostic ;

8° Le diagnostic peut, dans les cas typiques, être établi cliniquement ; les données hématologiques, pourtant, en constituent la confirmation nécessaire. Dans les formes incomplètes et surtout frustes, l'examen de sang reste le vrai critérium ;

Le diagnostic différentiel est à faire avec les affections hémorragiques, celles qui présentent des lésions bucco-pharyngées, les affections des organes hématopoïétiques, et, plus rarement, dans les formes incomplètes, avec les septicémies ;

9° L'étiologie ne saurait être actuellement précisée. Nosologiquement la leucémie aiguë peut être rapprochée ou des néoplasies sarcomateuses, ou des infections. Sans prendre parti, nous devons signaler que tous les symptômes cliniques plaident en faveur d'une infection : évolution aiguë, fébrile, atteinte de l'état général, multiplicité des hémorragies, lésions angineuses ;

10° Quant au pronostic, il s'est montré jusqu'ici toujours fatal et cette affection reste au-dessus de toutes les ressources thérapeutiques que l'on a pu mettre en œuvre.

Vu : le Président de la thèse,
ACHARD

Vu : le Doyen
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
APPELL

BIBLIOGRAPHIE

On trouvera, dans la thèse de Boudet, toutes les références antérieures à 1910.

Achard, Ramond et Foix. — Résistance et activité des globules blancs dans les leucémies (*C. r. de la Soc. de Biol.*, 1909, LVI).

Achard et Leblanc. — Deux cas de leucémie aiguë (*Arch. d. Mal. du Cœur*, Paris, 1918, XI).

Achard et Feuillie. — IX^e^ Congrès de Médecine, Paris, 1907, t. II.

Aubertin et Beaujard. — Action des rayons X sur le sang leucémique (*Presse Médicale*, 20 août 1904).

Aubertin. — Les anémies par anhématopoïèse (*Semaine médicale*, 15 juillet 1908).

— Origine myélogène de la leucémie (*Semaine médicale*, 14 juin 1909).

Aubertin et Gaillard. — Transformation d'une leucémie myéloïde chronique en leucémie aiguë à myéloblastes (*Bul. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1913, 3^e^ s., XXXVI).

Aubertin et Chabanier. — Les granulations azurophiles dans le sang normal et dans les leucémies (*Ann. de Méd.*, Paris, 1914-1915, II).

Aubertin. — Traitement de la leucémie par le benzol (*La Médecine*, mars, 1921).

— Diagnostic clinique de la leucémie aiguë (*Journal méd. Français*, octobre 1922).

Aubertin et Grellety-Bosviel. — Quatre cas de leucémie aiguë observés en quelques mois (*Soc. méd. des Hôp.*, novembre 1922).

Beaujard. — La radiothérapie dans les leucémies. Thèse Paris, 1905.

Bonnamour. — Leucémie avec épanchement myéloïde de la plèvre (*Lyon médical*, 1911, CXVII).

Bordet (Francis). — Etats leucémiques (*Journ. de Méd. et de Chir. pratiques*, 10 août 1923).

Boudet. — La leucémie aiguë, étude anatomo-clinique. Thèse Paris, 1910.

Bourges. — Lymphocythémie aleucémique à marche aiguë et à évolution fébrile (*Bul. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 1918, XXXIV).

Broussolle. — Un cas de leucémie aiguë (*Bul. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 25 février 1921).

— La leucémie aiguë. Étude biologique de la cellule indifférenciée. Thèse Paris, 1921.

— Diagnostic hématologique de la leucémie aiguë (*Journ. Méd. Français*, octobre 1922).

Cailliau. — Leucémie à cellules primordiales avec localisation sur le myocarde (*Bul. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1911, p. 481-485).

Chalier et Brissaud. — Un cas de leucémie aiguë du type myéloïde (*Revue internationale de Méd. et de Chir.*, 1917, XXXIII).

Chalier et Crémieu. — Forme splénoganglionnaire de la leucémie myéloïde à évolution subaiguë (*Lyon médical*, 10 février 1920).

Chauffard et Mlle Bernard. — Anémie pernicieuse ictérigène terminée par leucémie myéloïde aiguë (*Presse médicale*, 3 juillet 1919).

Coic. — Le grand mononucléaire du sang. Thèse Lyon, 1910.

Comby. — La leucémie lymphatique aiguë infantile (*Arch. Mal. des enfants*, 1913, p. 775).

Coyon et Lavedan. — Sur un cas de leucémie aiguë, cellules indifférenciées (*Bul. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 25 février 1921).

Denéchau (D.) et Gory (R.). — La leucémie aiguë, ses aspects cliniques et son diagnostic d'après quelques observations personnelles (*Bul. Médical*, 16 janvier 1924).

Eschbach et Baur. — Leucémie aiguë à lymphocytes (*Arch. Mal. du cœur*, juin 1909).

Eschbach. — Revue critique sur les leucémies (*Arch. Méd. Chir. de Province*, octobre 1911).

Fiessinger et P.-L. Marie. — A propos d'une leucémie aiguë myélogène à forme hémorragique (*Soc. Méd. des Hôp.*, 15 janvier 1909).

Fiessinger et Broussolle. — Étude biologique de la cellule indifférenciée des leucémies aiguës (*Bul. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 25 février 1921).

Gailliard et Gendron. — Leucémie aiguë avec énorme tuméfaction des gencives sans hémorragies (*Bul. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1910, 3e s., no XXIX).

Gilbert et Weill. — Les leucémies (*In Traité du sang*, Gilbert et Weinberg, Paris, 1913).

Giraud (Georges). — Les groupes sanguins (*Presse médicale*, no 3, 1920).

Giroux et Verdier. — Un cas de leucémie aiguë à forme pleurétique (*Bul. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1914, XXXVII).

Gouget et Mlle de Pfeffel. — Leucémie aiguë à forme pleurétique (*Bul. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1914, no XXXVII).

Jolly et Lavedan. — Fixation du sang (*C. r. Soc. de Biologie*, 22 janvier 1921).

Jolly. — Les leucémies (*In Traité technique d'Hématologie*. Paris, Maloine, 1923).

Hayem et Bensaude. — Sur un cas de leucémie aiguë à forme hémorragique avec non rétractilité du caillot sanguin (*Bul. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 13 février 1923).

Hirtz, Delamarre, Genévrier. — Recherches sur un cas de leucémie aiguë (*Arch. de Méd. exp. et anat. pathol.*, 1904, p. 136).

Labbé et Baumgartner. — Sur un cas de leucémie embryonnaire aiguë avec anémie pernicieuse (*Bul. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1914, XXXVII).

Labbé et Laignel-Lavastine. — Les syndromes hématologiques associés (*Arch. des Mal. de cœur*, janvier 1911).

Laederich, Debré et Gastinel. — Etude d'un cas de leucémie aiguë (*Arch. des Mal. du cœur*, Paris, 1912, V, p. 497, 511).

Laignel-Lavastine et Pruvost. — Leucémie embryonnaire subaiguë avec autopsie (*Bul. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1913, XXXVI).

Lavedan. — Contribution à l'étude hématologique de la leucémie embryonnaire. Thèse Paris, 1922.

Lereboullet et Chabrol. — Sur un cas de leucémie à cellules embryonnaires (*Bul. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1913, XXXVI).

Marchet et Rieux. — Un cas de leucémie aiguë du type myéloïde (*Arch. des Mal. du cœur*, 1913, VI).

Mouisset et Chalier. — Lésions du cœur et du thymus dans un cas de leucémie aiguë (*Bul. Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 1914, XII).

Mouquin. — Action des rayons X et en particulier des rayons pénétrants sur les éléments figurés du sang. Thèse Paris, 1923.

Nanta. — Les leucémies dans la région toulousaine (*Province médicale*, 7 septembre 1912).

Nanta et Loubet. — Un cas de leucémie lymphatique aiguë (*Fol. Hom.* Leipzig, 1913, XVI).

Nobécourt, Giraud et Ch. Richet fils. — Syndrome clinique intermédiaire entre l'anémie pernicieuse et la leucémie aiguë (*Bul. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1918, XLII).

Paisseau et Alcheck. — Un cas de leucémie aplastique (*Bul. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 10 novembre 1921).

Parvu et Foix. — Indice opsonique et valeur phagocytaire dans la leucémie aiguë (*C. r. Soc. de Biol.*, 1910, LVIII).

Péhu et Chalier. — Deux cas de leucémie aiguë infantile à formule sanguine anormale (*Arch. de Méd. des enfants*, Paris, 1914, XVII).

Pichard. — Actions des rayons X sur le sang et sur les organes hématopoïétiques (*Arch. Méd. d'Angers*, mars 1922).

Ribierre. — Maladies du sang et des organes hématopoïétiques (*Traité de pathologie interne*).

Rieux. — Précis d'hématologie et de cytologie. Paris, 1911 (Doin).

— Les signes cytologiques de régénérescence et de dégénérescence du sang (*Arch. Mal. du cœur*, Paris, 1920, XIII).

Rieux, Savy et Courjon. — Un cas de leucémie aiguë du type myéloïde (*Arch. Mal. du cœur*, Paris, 1910, III).

Rist et Béclère. — Apparition en masse de myéloblastes non granuleux au cours de la leucémie myéloïde (*C. r. Soc. de Biol.*, Paris, 1910, LXVIII).

Roudowska (Mlle). — Contribution à l'étude des ferments leucocytaires. Thèse Paris, 1914.

Rubens-Duval. — Des organes hémapopoïétiques (*In Traité du sang* de Gilbert et Weinberg).

Sabrazès. — Les leucocytes à l'état pathologique (*In Traité du sang* de Gilbert et Weinberg).

— Procédé simple pour reconnaître le sang leucémique (*Gaz. Heb. Soc. Méd. Hôp. Bordeaux*, 1911, p. 255).

— A propos de la leucémie aiguë (*Arch. Mal. du cœur*, juin 1921).

— Signification pathologique des formes anormales des globules blancs du sang (Rapport du Congrès français de Médecine, 1922).

Sicard, Roger et Kindberg. — Leucémie aiguë avec spirochétose urinaire et viscérale (*Bul. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1918, XXXIV).

Vaquez et Foy. — Sur deux cas de leucémie myéloïde aiguë. Importance des cellules intermédiaires ou promyélocytes pour le diagnostic précoce (*Bul. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, XXIX).

Weil et Coste. — Leucémie et tuberculose (*Soc. Méd. Hôp.*, 1er juillet 1921 et *Presse Médicale*, 23 novembre 1921).

Well (P.-E.) et Bloch (Marcel). — Pathologie médicale (Masson). Maladies du sang et des organes hématopoïétiques.

Imp. de la Faculté de Médecine, JOUVE & Cie, 15, rue Racine, Paris. — 6338-24